

05 JAN 2005

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 janvier 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/005243 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 251/58, 49/217, A61K 31/12, 31/055, A61P 9/10

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002128

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2003 (08.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/08570 8 juillet 2002 (08.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GEN-  
FIT [FR/FR]; Parc Eurasanté, Lille Métropole, 885, Av-  
enue Eugène Avinée, F-59120 Loos (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NAJIB,  
Jamila [FR/FR]; 185, rue Clémenceau, F-59211 Santes  
(FR). CAUMONT-BERTRAND, Karline [FR/FR]; 39,  
rue du pont rouge, F-59236 Frelinghien (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker  
et Associés, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION BASED ON SUBSTITUTED 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE DERIVATIVES, PREPARATION  
AND USES THEREOF

(54) Titre : COMPOSITION A BASE DE DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE SUBSTITUES, PREPARATION  
ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns compositions comprising substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives designed for  
therapeutic use. The inventive compositions are useful in particular for preventing or treating cardiovascular diseases, syndrome X,  
restenosis, diabetes, obesity, hypertension, inflammatory diseases, cancers or neoplasms (benign or malignant tumors), neurodegen-  
erative, dermatological diseases and disorders related to oxidative stress and for example skin ageing, in particular in the field of  
cosmetics (occurrence of wrinkles and the like).

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions comprenant des dérivés de 1,3diphénylprop-2-èn-1-one substitués  
destinées à un usage thérapeutique. Les compositions de l'invention sont utilisables notamment pour prévenir ou traiter les maladies  
cardiovasculaires, le syndrome X, la resténose, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les cancers ou néo-  
plasmes (tumeurs bénignes ou malignes), les maladies neurodégénératives, dermatologiques et les désordres liés au stress oxydatif,  
pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement en général et par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine  
cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

BEST AVAILABLE COPY

## COMPOSITION A BASE DE DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne des compositions comprenant des dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués et leurs utilisations, notamment dans les domaines de la santé humaine et animale. Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques anti-oxydantes ainsi que des propriétés d'activation de PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  avantageuses. L'invention décrit plus précisément les différentes utilisations de ces composés et des compositions pharmaceutiques et cosmétiques les comprenant. Les composés de l'invention sont utilisables notamment pour prévenir ou traiter les maladies cardiovasculaires, le syndrome X, la resténose, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les cancers ou néoplasmes (tumeurs bénignes ou malignes), les maladies neurodégénératives, dermatologiques et les désordres liés au stress oxydatif, pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement en général et par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

Les dérivés et/ou compositions de la présente invention peuvent être utilisés notamment pour traiter des maladies mettant en cause des tissus qui expriment PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ . Plus précisément, ils permettent avantageusement de traiter des pathologies ou maladies inflammatoires, prolifératives, dégénératives affectant différents organes et tissus, notamment des maladies impliquant une angiogenèse pathologique ou une néovascularisation ainsi que toute pathologie ou désordre (par exemple lié à l'âge) impliquant un stress oxydatif. Les composés de la présente invention peuvent avantageusement être utilisés dans le cadre du traitement de maladies ou de désordres affectant des tissus et/ou organes, indifféremment de la composante étiologique.

Les PPARs, pour « peroxisome proliferator activated receptors », sont des récepteurs nucléaires membres de la super famille des facteurs de transcription activés par les ligands suivants : stéroïdes/thyroïdes/rétinoïdes.

Trois isotypes de PPARs ont été, jusqu'à présent, clonés chez la souris et l'humain : PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  et PPAR $\gamma$ . Chez l'humain si l'expression de PPAR $\beta/\delta$  semble ubiquitaire, il existe une distribution tissulaire différentielle entre PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  (Braissant and Wahli 1998). PPAR $\alpha$  est exprimé dans des cellules dont l'activité catabolique des acides gras est élevée ainsi que dans celles avec une forte activité des peroxyosomes (hepatocytes, cardiomyocytes, tubules proximaux de rein, muqueuse intestinale). PPAR $\beta/\delta$  est exprimé de façon ubiquitaire et abondante dans la plupart des tissus. L'expression de PPAR $\gamma$  est quant à elle principalement limitée au tissu adipeux, à certaines cellules du système immunitaire, à la rétine et n'apparaît, dans d'autres organes, qu'à l'état de traces (Braissant and Wahli 1998).

Les PPARs possèdent plusieurs domaines dont les propriétés diffèrent. Un domaine de liaison à l'ADN (DBD) qui reconnaît des séquences spécifiques, également appelées éléments de réponse, localisées dans les régions de régulation de leurs gènes cibles. Comme les autres récepteurs nucléaires, les PPARs possèdent également un domaine de liaison avec un ligand, l'activation des PPARs par leur ligand modulant l'expression des gènes qui contiennent les éléments de réponse spécifiques des PPARs (PPRE) dans la région du promoteur. Pour activer la transcription de leurs gènes cibles, les PPARs activés doivent former un hétérodimère avec un autre récepteur nucléaire RXR (Retinoïd-X-Receptor). Si l'on prend l'exemple de PPAR $\alpha$ , son action est médiée par une classe de composés comme les fibrates qui ont un effet hypolipémiant. Des ligands naturels ont également été identifiés comme par exemple, les acides gras, les eicosanoïdes (leukotriène B<sub>4</sub>) et l'acide 8(S)-hydroxyeicosatetraenoïque (Kliwer, Sundseth et al. 1997).

Les PPARs ont été principalement associés au métabolisme des lipides et du glucose. Les activateurs de PPARs, les fibrates par exemple, permettent de réguler le cholestérol plasmatique ainsi que la concentration de triglycérides via l'activation de PPAR $\alpha$  (Hourton, Delerive et al. 2001). Le traitement avec des fibrates entraîne une augmentation de l'oxydation des acides gras au niveau hépatique. Ils réduisent également la synthèse et l'expression des triglycérides (Staels and Auwerx 1998). Les activateurs de PPAR $\alpha$  sont également capables

de corriger une hyperglycémie ainsi que la concentration d'insuline. Les fibrates diminuent par ailleurs la masse du tissu adipeux grâce à un mécanisme indépendant de la prise alimentaire et de l'expression du gène codant pour la leptine (Guerre-Millo, Gervois et al. 2000).

L'intérêt thérapeutique des agonistes PPAR $\gamma$  a été largement étudié dans le traitement du diabète de type II (Spiegelman 1998). Il a été montré que les agonistes PPAR $\gamma$  permettent la restauration de la sensibilité à l'insuline des tissus cibles ainsi que la réduction des taux plasmatiques de glucose, de lipide et d'insuline aussi chez des modèles animaux de diabète de type II et chez l'homme (Ram VJ 2003)

L'activation des PPARs par les ligands intervient également dans la régulation de l'expression de gènes participant à des processus comme l'inflammation, l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose et les activités de iNOS, de la MMPase et des TIMPs. L'activation de PPAR $\alpha$  dans des kératinocytes entraîne un arrêt de leur prolifération et l'expression de gènes impliqués dans la différenciation (Komuves, Hanley et al. 2000). Les PPARs ont des propriétés anti-inflammatoires car ils interfèrent négativement dans des mécanismes de transcription impliquant d'autres facteurs de transcription tels que NF-kB ou les activateurs de la transcription (STAT) et AP-1 (Desvergne and Wahli 1999). Ces propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives font des PPARs (et notamment de PPAR $\alpha$ ) des cibles thérapeutiques d'intérêt pour le traitement de maladies comme les maladies occlusives vasculaires (athérosclérose, etc.), l'hypertension, les maladies liées à une néo-vascularisation (rétinopathies diabétiques, etc.), les maladies inflammatoires (maladie de Bowel, psoriasis, etc.) et les maladies néoplasiques (carcinogenèse, etc.).

Les radicaux libres interviennent dans un spectre très large de pathologies comme les allergies, l'initiation et la promotion cancéreuse, les pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, ischémie, etc.), les désordres génétiques et métaboliques (diabètes, etc.), les maladies infectieuses et



dégénératives (Alzheimer, Parkinson, Prion, etc.), les problèmes ophtalmiques et le vieillissement (Mateş, Perez-Gomez et al. 1999).

Les espèces réactives oxygénées (ROS) sont produites pendant le fonctionnement normal de la cellule. Les ROS sont constituées de radicaux hydroxyle (OH), de l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet -}$ ), du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et de l'oxyde nitrique (NO). Ces espèces sont très labiles et du fait de leur grande réactivité chimique, elles constituent un danger pour les fonctions biologiques des cellules. Elles provoquent des réactions de peroxydation lipidique, l'oxydation de certains enzymes et des oxydations très importantes des protéines qui mènent à leur dégradation. La protection contre la peroxydation lipidique est un processus essentiel chez les organismes aérobies, car les produits de peroxydation peuvent causer des dommages à l'ADN. Ainsi un dérèglement ou une modification de l'équilibre entre la production, la prise en charge et l'élimination des espèces radicalaires par les défenses antioxydantes naturelles conduisent à la mise en place de processus délétères pour la cellule ou l'organisme.

La prise en charge des ROS se fait via un système antioxydant qui comprend une composante enzymatique et une non enzymatique.

Le système enzymatique se compose de plusieurs enzymes dont les caractéristiques sont les suivantes :

- La superoxyde dismutase (SOD) détruit le radical superoxyde en le convertissant en peroxyde. Ce dernier est lui même pris en charge par un autre système enzymatique. Un faible niveau de SOD est constamment généré par la respiration aérobie. Trois classes de SOD ont été identifiées chez l'homme, elles contiennent chacune du Cu, Zn, Fe, Mn, ou Ni comme cofacteur. Les trois formes de SOD humaines sont réparties de la manière suivante : les Cu-Zn SOD qui sont cytosoliques, une Mn-SOD mitochondriale et une SOD extracellulaire.

- La catalase est très efficace pour convertir le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau et en  $O_2$ . Le peroxyde d'hydrogène est catabolisé de manière

enzymatique dans les organismes aérobies. La catalase catalyse également la réduction d'une variété d'hydroperoxydes (ROOH).

- La glutathion peroxydase contient du sélénium comme cofacteur et catalyse la réduction d'hydroperoxydes (ROOH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en utilisant du glutathion. Elle protège ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs.

Les défenses cellulaires antioxydantes non enzymatiques sont constituées par des molécules qui sont synthétisées ou apportées par l'alimentation.

Il existe des molécules antioxydantes présentes dans différents compartiments cellulaires. Les enzymes détoxifiantes sont par exemple des molécules chargées d'éliminer les radicaux libres et sont indispensables à la vie de la cellule. Les trois types de composés antioxydants les plus importants sont les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine E (Gilgun-Sherki, Melamed et al. 2001).

Les inventeurs ont mis en évidence que, de manière surprenante, les composés selon l'invention possèdent une activité PPAR $\alpha$  agoniste et des propriétés antioxydantes. Les composés selon l'invention sont donc capables d'interférer avec au moins deux voies de signalisation qui sont activées en particulier pendant l'inflammation : la production de cytokines ainsi que la production de radicaux libres. En agissant de manière synergique les composés selon l'invention représentent un moyen thérapeutique avantageux pour le traitement de pathologies liées à l'inflammation (athérosclérose, allergies, asthme, eczéma, démangeaisons, etc.), aux neurodégénérescences (Alzheimer, Parkinson, etc.), aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (diabète, athérosclérose, obésité, etc.), à la prolifération/différenciation cellulaire (carcinogénèse, etc.) et aux désordres liés au vieillissement (cutané ou du système nerveux central, etc.).

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention ont à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'anti-inflammatoires.

enzymatique dans les organismes aérobies. La catalase catalyse également la réduction d'une variété d'hydroperoxydes (ROOH).

- La glutathion peroxydase contient du sélénium comme cofacteur et catalyse la réduction d'hydroperoxydes (ROOH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en utilisant du glutathion. Elle protège ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs.

Les défenses cellulaires antioxydantes non enzymatiques sont constituées par des molécules qui sont synthétisées ou apportées par l'alimentation.

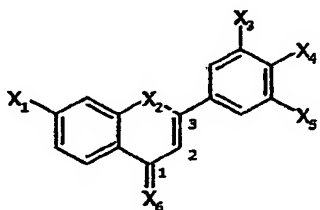
Il existe des molécules antioxydantes présentes dans différents compartiments cellulaires. Les enzymes détoxifiantes sont par exemple des molécules chargées d'éliminer les radicaux libres et sont indispensables à la vie de la cellule. Les trois types de composés antioxydants les plus importants sont les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine E (Gilgun-Sherki, Melamed et al. 2001).

Les inventeurs ont mis en évidence que, de manière surprenante, les composés selon l'invention possèdent une activité PPAR $\alpha$  agoniste et des propriétés antioxydantes. Les composés selon l'invention sont donc capables d'interférer avec au moins deux voies de signalisation qui sont activées en particulier pendant l'inflammation : la production de cytokines ainsi que la production de radicaux libres. En agissant de manière synergique les composés selon l'invention représentent un moyen thérapeutique avantageux pour le traitement de pathologies liées à l'inflammation (athérosclérose, allergies, asthme, eczéma, démangeaisons, etc.), aux neurodégénérescences (Alzheimer, Parkinson, etc.), aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (diabète, athérosclérose, obésité, etc.), à la prolifération/différenciation cellulaire (carcinogénèse, etc.) et aux désordres liés au vieillissement (cutané ou du système nerveux central, etc.).

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention ont à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'anti-inflammatoires.

La présente invention concerne ainsi, des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués pour le traitement de pathologies liées à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central.

La présente invention a donc notamment pour objet une composition comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1,

X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy non substitué ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one (cette possibilité est représentée dans la formule (I) par les pointillés),

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3,

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5,

X6 est un atome d'oxygène ou un atome d'azote, dans le cas où X6 est un atome d'azote, il porte un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy,

R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessous,

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

avec au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, et

avec au moins un des groupements R1, R3, R4 ou R5 présent sous la forme d'un radical alkyle portant au moins un substituant du groupe 1 ou 2, ledit radical alkyle étant lié directement au cycle ou étant associé à un groupement G selon la formule -GR,

les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule : -COOR<sub>6</sub> et les groupements carbamoyle de formule : -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique (-SO<sub>3</sub>H) et les groupements sulfonamide de formule : -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

avec  $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par au moins un groupe de type 1 ou 2,

leurs isomères optiques et géométriques, leurs racémates, leurs tautomères, leurs sels, leurs hydrates et leurs mélanges,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$ , avec  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentant un radical alkyle de C1 à C2 (comprenant un ou deux atomes de carbone), et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7,
- $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_1$  représente un atome d'halogène ou un radical R1 ou  $-G1R1$ , où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$ , avec  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7 (comprenant de un à sept atomes de carbone), et
- $X_2$  représente un atome d'hydrogène et  $X_1$  représente  $-G1R1$  où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente  $CH_2COOH$ .

Cette composition peut être utilisée notamment pour le traitement ou la prophylaxie d'une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central.

La présente invention inclut également une composition comprenant des prodrogues des composés de formule (I), qui, après administration chez un

sujet, vont se transformer en composés de formule (I), et/ou les métabolites des composés de formule (I) qui présentent des activités thérapeutiques comparables aux composés de formule (I), éventuellement en association avec un autre actif thérapeutique, pour le traitement ou la prophylaxie d'une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central.

Dans le cadre de la présente invention, les dérivés de formule (I) tels que décrits ci-dessus peuvent adopter la conformation cis ou trans. Une composition selon l'invention peut ainsi comprendre des dérivés correspondant à la conformation cis, trans ou leur mélange.

De manière avantageuse, aucun des groupements X3, X4 et X5 ne représente un atome d'hydrogène. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (II).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et X1 est un groupement alkyle non substitué. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (III).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et X2 est groupement thionitroso ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one (cette possibilité est représentée dans la formule (I) par les pointillés). Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (IV).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome de soufre. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (V).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme -G-R dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par un substituant du groupe 1 où R6 n'est pas un atome d'hydrogène. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (VI).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par une sulfonamide telle que définie ci-dessus. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la formule générale (VII).

De manière avantageuse, X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4. Les dérivés de la formule (I) dans lesquels X4 répond à la précédente définition représentent les dérivés de formule générale (VIII) dans laquelle G4 et R4 sont tels que définis précédemment.

De manière avantageuse, X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio. Les dérivés de la formule (I) dans lesquels X2 répond à la précédente définition représentent les dérivés de formule générale (IX).



D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (X) telle que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 et X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio, G4 et R4 étant tels que définis précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XI) telle que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G1 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

Plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne les dérivés de la formule (XI) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X1 est un groupement -G1-R1.

Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne les dérivés de la formule (XI) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X1 est un groupement -G1-R1 dans lequel G1 est un atome d'oxygène.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XII) telle que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G1 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIII) telle que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G3 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIV) telle que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G3 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XV) telle que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G4 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

Plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4 .

Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène.

Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène, et X3 ou X5 représente respectivement R3 ou G3R3, d'une part, et R5 ou G5R5, d'autre part, avec R3 ou R5 étant des un groupements alkyles portant un substituant du groupe 1, ledit substituant du groupe 1 étant tel que défini précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVI) telle que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle

substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G4 le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVII) telle que X1 représente un halogène.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVIII) telle que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C1 à C4 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIX) telle que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C1 à C3 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XX) telle que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C5 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XXI) telle que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C4 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

Un autre objet de l'invention concerne les dérivés de formule (I) dans laquelle X1, X3, X4 ou X5 est de la forme  $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$  avec R6 étant tel que défini précédemment.

Un autre objet de l'invention concerne les dérivés de formule (I) dans laquelle X1, X3, X4 ou X5 est de la forme  $SC(CH_3)_2COOR_6$  avec R6 étant tel que défini précédemment.

Selon la présente invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant de plus particulièrement 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes comportant un ou deux atome de carbone ou comportant de deux à sept atomes de carbone sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés.

Le terme thionitroso fait référence à un groupement nitroso lié au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre.

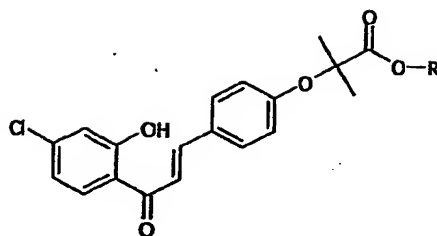
Le terme halogène représente un atome de chlore ou un atome de brome ou un atome d'iode ou un atome de fluor.

Le terme alkyloxy fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

Le terme alkylthio fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

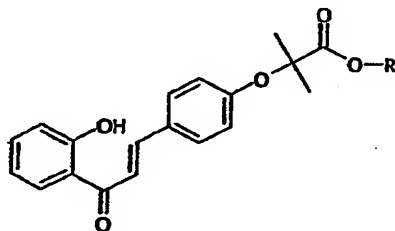
Selon un mode particulier de l'invention, les dérivés préférés sont indiqués ci-dessous avec les formules qui leur sont associées :

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[4-*isopropoxy*carbonyl diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



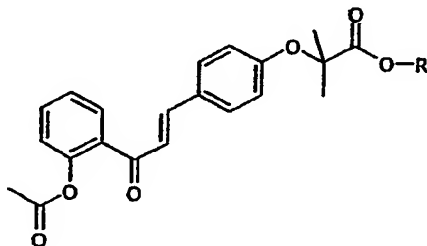
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



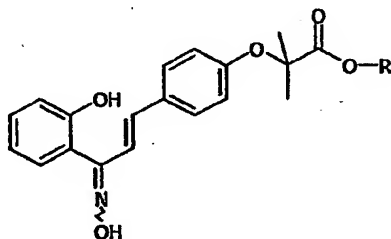
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



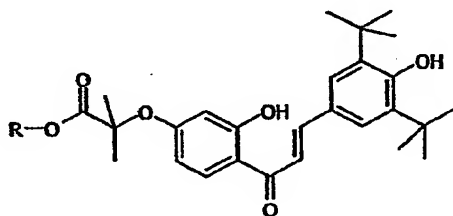
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène:



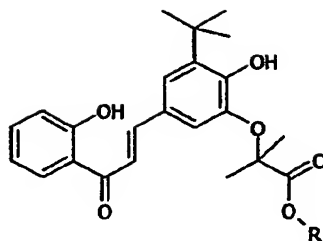
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-éthoxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*iobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one:



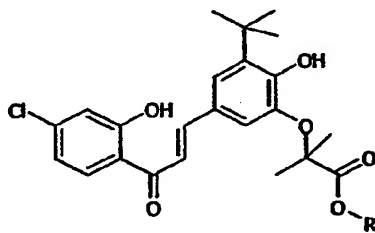
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:



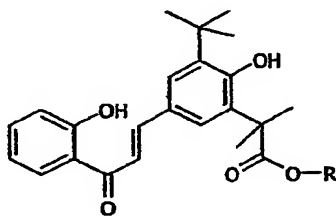
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:



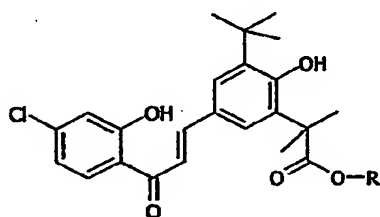
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one (:



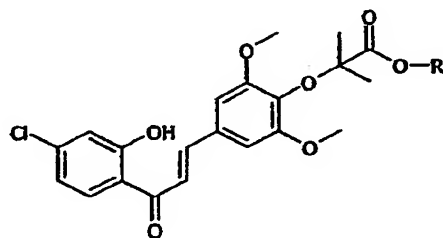
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*ter*tbutylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*ter*tbutylphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

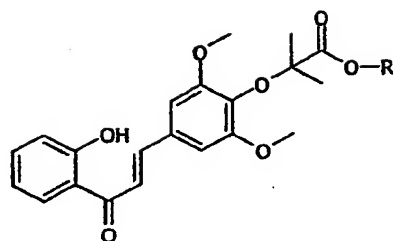
le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

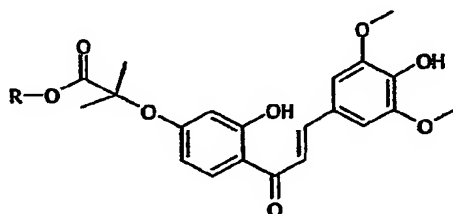
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:





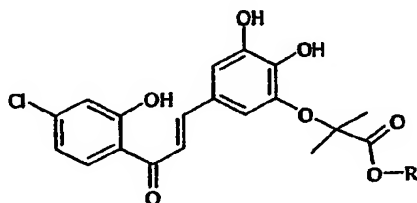
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di-méthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



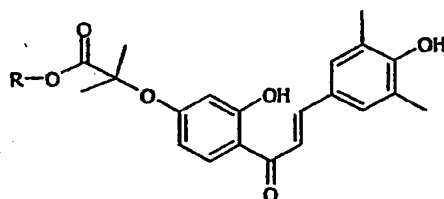
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-2-propen-1-one:



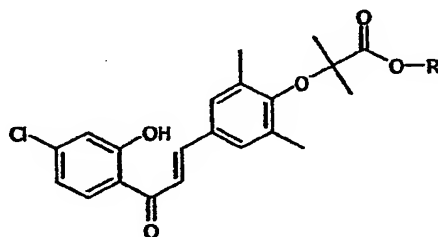
$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]- 3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-/sopropyloxycarbonyl diméthylméthyloxyphényl]- 3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one:



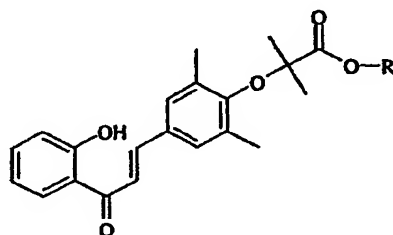
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyl oxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-/isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxy phényl]prop-2-èn-1-one:



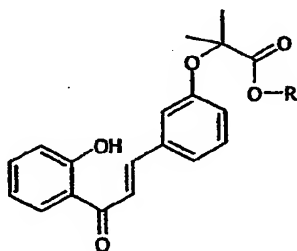
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-/isopropyloxycarbonyl diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



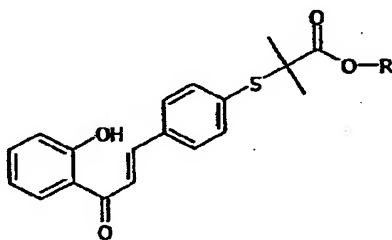
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
 et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropyloxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]  
 prop-2-èn-1-one:



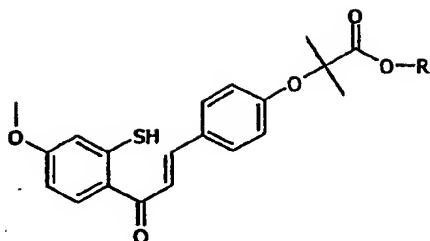
R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one et  
 le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-*isopropyloxy*carbonyldiméthylméthylthiophényl]prop-  
 2-èn-1-one:

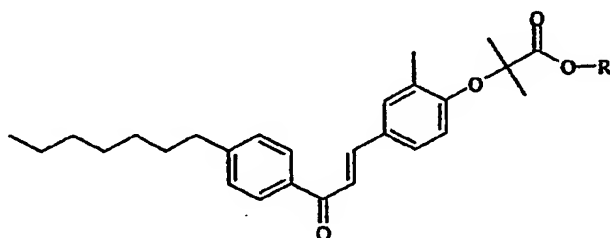


R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

le 1-[2-mercapto-4-méthyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-mercapto-4-méthyloxyphényl]-3-[4-*isopropyloxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



le 1-[4-heptylphényl]-3-[3-méthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[4-heptylphényl]-3-[3-méthyl-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-dibromo-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one,  
 le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one,  
 le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one,  
 le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
 le 1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

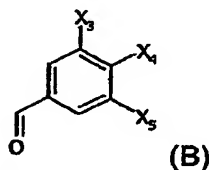
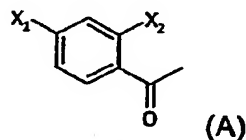
le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-  
èn-1-one  
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-  
èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-  
2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-hydroxy-4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-  
2-èn-1-one  
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-  
4H-1-benzopyran-4-one  
le 2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-  
benzopyran-4-one

le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-  
èn-1-one  
le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxy  
diméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxy-carbonyl  
diméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one

L'invention concerne ainsi l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et en particulier l'un des composés décrit de manière avantageuse ou préférée pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter de manière préventive ou de préférence curative une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central, telles que les allergies, l'asthme, l'eczéma, le psoriasis, les démangeaisons, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète, l'athérosclérose, l'obésité, la carcinogenèse, etc.

La présente invention fournit également un procédé de préparation de composés ou dérivés de formule (I).

Le procédé de la présente invention comprend une mise en contact en milieu basique ou en milieu acide d'au moins un composé de formule (A) avec au moins un composé de formule (B), les formules (A) et (B) étant :



formules dans lesquelles X1, X2, X3, X4 et X5 ont les définitions données précédemment.

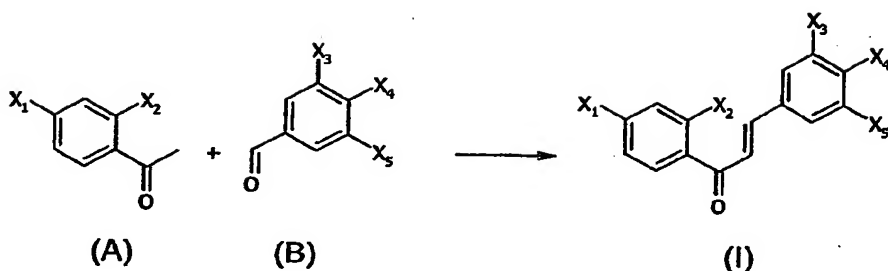
Les conditions de mise en œuvre de cette réaction en milieu acide ou basique sont à la portée de l'homme du métier et peuvent varier dans une large mesure.

La mise en contact de ces deux composés est avantageusement réalisée de manière stœchiométrique. Elle est réalisée de préférence à une température ambiante (entre environ 18°C et 25°C) et à pression atmosphérique.

En milieu basique, la réaction est de préférence réalisée en présence d'une base forte, tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, comme l'hydroxyde de sodium ou un alcoolate de métal alcalin comme l'éthylate de sodium.

En milieu acide, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique.

Le schéma réactionnel peut être représenté comme suit :



La synthèse en milieu basique peut être réalisée de la façon suivante :

La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium à 20 équivalents-molaire. L'ensemble est agité pendant environ 18 heures à température ambiante (entre 18 et 25°C). Le milieu est ensuite acidifié (pour atteindre en particulier un pH d'environ 2) notamment avec de l'acide chlorhydrique.

La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée attendue peut être obtenue par précipitation ou extraction solide/liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle peut être ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

La synthèse en milieu acide peut être réalisée de la façon suivante :

La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant environ 6 heures, le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice.

L'invention concerne ainsi l'utilisation d'un composé ou dérivé tel que défini ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à



la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

Les compositions pharmaceutiques ou les composés de formule (I) selon l'invention sont avantageusement utilisées pour le traitement ou la prophylaxie des pathologies liées à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central et plus particulièrement d'une ou plusieurs allergies, de l'asthme, de l'eczéma, du psoriasis, des démangeaisons, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, du diabète, de l'athérosclérose, de l'obésité, de la carcinogenèse, etc.. Il a en effet été trouvé de manière surprenante que les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques anti-oxydantes ainsi que des propriétés d'activation de PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  avantageuses.

Dans le cas où la composition selon l'invention est destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une pathologie liée à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central, les composés de formule (I) peuvent éventuellement inclure ceux de formule (I) dans laquelle X<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et X<sub>1</sub> représente -G1R1 où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH<sub>2</sub>COOH. De préférence, ces composés sont toutefois exclus.

Dans le cas où la composition selon l'invention est destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central et plus particulièrement d'une ou plusieurs allergies, de l'asthme, de l'eczéma, du psoriasis, des démangeaisons, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson ou de la

carcinogénèse, les composés de formule (I) peuvent éventuellement inclure ceux de formule (I) dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$ , avec  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2 (comprenant un ou deux atomes de carbone), et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, ou
- $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_1$  représente un atome d'halogène ou un radical R1 ou  $-G1R1$ , où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$ , avec  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7 (comprenant de un à sept atomes de carbone).

L'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies liées à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central et plus particulièrement d'une ou plusieurs allergies, de l'asthme, de l'eczéma, du psoriasis, des démangeaisons, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, du diabète, de l'athérosclérose, de l'obésité, de la carcinogénèse, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé de formule générale (I) ou d'une composition pharmaceutique telle que définie ci-avant.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants,

solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc.. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés par voie orale ou systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc.. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc.. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 1  $\mu$ g et 2 g /administration, préférentiellement de 0,1 mg à 1 g/admission. Les administrations peuvent être quotidiennes ou répétées plusieurs fois par jour, le cas échéant. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

## LEGENDES DES FIGURES

Figure 1-1, 1-2, 1-3 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 2, composé 3, composé 12, composé 14 et composé 17 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu) :

Sur la figure 1-1 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de  $10^{-4}M$  retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 111 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 132, 145, 134 et 203 minutes lorsque les LDL sont incubées avec les composé 3, composé 12, composé 14, composé 17. La Lag-Phase est supérieure à 480 minutes dans le cas où les LDL sont incubées avec le composé 2. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-2 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 2 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1, 7 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence du composé 17 à  $10^{-4}M$ , cette vitesse est non déterminée avec le composé 2 à  $10^{-4}M$  (non mesurable car trop faible),

La Figure 1-3 représente la quantité maximum de diènes conjugués formés au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation 348 nmol/mg de LDL de diènes conjugués, l'incubation avec le composé 2 à  $10^{-4}M$  diminue de 84% la formation de diènes conjugués (54,4 nmol/mg de LDL). Cette concentration est respectivement de 303 nmol/mg de LDL et 327 nmol/mg de LDL en présence des composés 3 et 17.

**Figure 1-4, 1-5, 1-6 :** Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 18, composé 19, composé 21 et composé 22 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu) :

Sur la figure 1-4, on peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de  $10^{-4}$ M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 178 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 241, 182 et 241 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 18, composé 19 ou le composé 22. Elle est supérieure à 480 minutes dans le cas où les LDL sont incubées avec le composé 21. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-5 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,6 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,4 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 18 à  $10^{-4}$ M et 1,3 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 22, cette vitesse est non déterminée avec le composé 21 à  $10^{-4}$ M (non mesurable car trop faible).

La Figure 1-6 représente la quantité maximum de diènes conjugués formées au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 353 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. L'incubation avec le composé 21 à  $10^{-4}$ M inhibe la formation de diènes conjugués. En présence des composés 18, 19 et 22, elle est respectivement de 305 nmol/mg de LDL, 345 nmol/mg de LDL et 345 nmol/mg de LDL.

**Figure 1-7, 1-8 :** Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 25 et composé 29 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)

Sur la figure 1-7 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de  $10^{-4}M$  retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 82 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 120 et 135 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec le composé 25 et avec le composé 29.

La Figure 1-8 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 393 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. En présence du composé 25 elle est de 378 nmol/mg de LDL.

Figures 1-9, 1-10, 1-11 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 31, composé 33 et composé 35 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu) :

Sur la figure 1-9 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de  $10^{-4}M$  retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 80 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 139, 247 et 149 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 31, composé 33 et le composé 35. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-10 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,9 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,6 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 31 à  $10^{-4}M$  et 0,8 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL

sont incubées en présence du composé 33 et 1,5 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence du composé 35.

La Figure 1-11 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation 298 nmol/mg de LDL de diènes conjugués, en présence du composé 33 elle est de 257 nmol/mg de LDL.

Figure 1-12, 1-13, 1-14 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 37, composé 38 et composé 41 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu) :

Sur la figure 1-12 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de  $10^{-4}$ M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 120 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjuguées est respectivement de 196, 284 et 411 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 37, composé 38 et le composé 41.

La figure 1-13 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,8 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,49 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 37 à  $10^{-4}$ M et 0,71 de LDL nmol/min/mg lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 38 et 0,54 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 41.

La Figure 1-14 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 372 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. En présence des composés 37, 38

et 41, elle est respectivement de 338 nmol/mg de LDL, 244 nmol/mg de LDL et 71 nmol/mg de LDL.

Le retard de formation de diènes conjugués, la diminution de la vitesse de formation des diènes et la diminution de la quantité totale de diènes formés sont caractéristiques de produits antioxydants.

Figures 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 : Evaluation des propriétés d'agoniste PPAR $\alpha$  des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR $\alpha$ /Gal4.

Les cellules RK13 sont incubées avec différents composés aux concentrations suivantes 10, 30 et 100  $\mu$ M ou 1, 10 et 100  $\mu$ M pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (signal luminescent par rapport aux cellules non traitées) en fonction des différents traitements. Plus le facteur d'induction est élevé meilleure est la propriété d'agoniste pour PPAR $\alpha$ .

Figure 2-1 :

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés composé 3, composé 4, composé 7, composé 8, composé 9. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-1.



Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp3	10µM	30,12
	30µM	27,27
	100µM	25,84
Cp4	10µM	3,99
	30µM	22,15
	100µM	61,07
Cp7	10µM	36,48
	30µM	50,37
	100µM	37,84
Cp8	10µM	0,62
	30µM	1,27
	100µM	9,98
Cp9	10µM	2,11
	30µM	5,00
	100µM	28,19

Tableau 2-1

Les résultats montrent que le composé 3 permet l'induction d'un facteur maximal de 27 à la concentration de 30 µM, le composé 4 a un facteur d'induction maximal de 60 à 100 µM, de 22 à 30 µM et de 4 à 10 µM. Le composé 7 a un facteur d'induction maximal de 50 à 100µM. Le composé 8 active le système avec un facteur d'induction maximal de 10 pour la concentration de 100 µM. Le composé 9 possède un facteur d'induction de 28 pour la plus forte concentration 100 µM.

Figure 2-2 :

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés composé 11, composé 12, composé 13, composé 14, composé 17. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-2.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp11	1 $\mu$ M	1,20
	10 $\mu$ M	1,39
	100 $\mu$ M	10,19
Cp12	1 $\mu$ M	1,12
	10 $\mu$ M	8,45
	100 $\mu$ M	22,54
Cp13	1 $\mu$ M	1,20
	10 $\mu$ M	1,10
	100 $\mu$ M	1,5
Cp14	1 $\mu$ M	1,25
	10 $\mu$ M	1,36
	100 $\mu$ M	1,38
Cp17	1 $\mu$ M	79,76
	10 $\mu$ M	85,69
	100 $\mu$ M	13,80

Tableau : 2-2

Les résultats montrent que le composé 11 permet l'induction d'un facteur maximal de 10 à 100  $\mu$ M, le composé 12 a un facteur d'induction maximal de 22 à 100  $\mu$ M, de 8 à 30  $\mu$ M et de 1 à 10  $\mu$ M. Les composés 13 et 14 ont des facteurs d'induction compris entre 1,1 et 1,5 pour les différentes concentrations testées. Le composé 17 active le système avec un facteur d'induction maximal de 85 pour la concentration de 10  $\mu$ M et un facteur d'induction minimal de 13,8 pour la concentration de 100 $\mu$ M.

Figure : 2-3

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés composé 19, composé 20, composé 21, composé 22 . Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-3.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp19	1 $\mu$ M	1,20
	10 $\mu$ M	15,62
	100 $\mu$ M	0,07
Cp20	1 $\mu$ M	21,50
	10 $\mu$ M	53,45
	100 $\mu$ M	1,22
Cp21	1 $\mu$ M	0,78
	10 $\mu$ M	1,10
	100 $\mu$ M	22,80
Cp22	1 $\mu$ M	2,40
	10 $\mu$ M	49,49
	100 $\mu$ M	2,73

Tableau : 2-3

Les résultats montrent que le composé 19 permet l'induction d'un facteur maximal de 15,6 à 10  $\mu$ M, le composé 20 a un facteur d'induction maximal de 53 à 10  $\mu$ M. Le composé 21 a des facteurs d'induction compris entre 0,8 et 22 pour les différentes concentrations testées. Le composé 22 active le système avec un facteur d'induction maximal de 50 pour la concentrations de 10  $\mu$ M.

Figure : 2-4

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés 23, 24, 25, 26 et 29. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-4.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp23	1 $\mu$ M	1,55
	10 $\mu$ M	3,67
	100 $\mu$ M	0,12
Cp24	1 $\mu$ M	2,06
	10 $\mu$ M	11,62
	100uM	0,00
Cp25	1 $\mu$ M	13,48
	10 $\mu$ M	21,03
	100uM	7,01
Cp26	1 $\mu$ M	1,75
	10 $\mu$ M	7,85
	100uM	1,08
Cp29	1 $\mu$ M	28,36
	10 $\mu$ M	25,26
	100uM	0,27

Tableau 2-4

Le composé 23 a un facteur d'induction maximal de 3,6 à 10  $\mu$ M, le composé 24 a un facteur d'induction maximal de 11 à 10  $\mu$ M. Le composé 25 active le système avec des facteurs compris entre 7 et 21 selon les concentrations testées. Le composé 26 a un facteur d'induction maximal de 7,8 pour la concentrations de 10  $\mu$ M. Le composé 29 a des facteurs d'induction de 28 et 25 pour les concentrations de 1 et 10 $\mu$ M respectivement.

Figure 2-5 :

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés 31 et 33. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-5.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp31	1 $\mu$ M	3,77
	10 $\mu$ M	15,52
	100 $\mu$ M	1,21
Cp33	1 $\mu$ M	22,05
	10 $\mu$ M	44,52
	100uM	77,62

Tableau : 2-5

Le composé 31 active le système avec un facteur d'induction de 15,5 à la concentration de 10 $\mu$ M. Les facteurs d'induction observés pour le composé 33 sont de 22, 44 et 77 pour les concentrations de 1, 10 et 100 $\mu$ M respectivement.

Figure : 2-6

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés 37, composé 38, composé 41. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-6.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp37	1 $\mu$ M	24,55
	10 $\mu$ M	27,83
	100 $\mu$ M	0,02
Cp38	1 $\mu$ M	14,70
	10 $\mu$ M	22,22
	100 $\mu$ M	0,311
Cp41	1 $\mu$ M	34,61
	10 $\mu$ M	31,18
	100 $\mu$ M	3,39

Tableau : 2-6

Les facteurs d'induction maximum pour les composés 37, 38 et 41 sont respectivement de 27, 22 et 31, ils sont observés pour la concentration de 10 $\mu$ M.

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention testés possèdent la propriété de ligand vis-à-vis de PPAR $\alpha$  et permettent aussi son activation au niveau transcriptionnel.

Figure 2-7 : Evaluation des propriétés d'agoniste PPAR $\gamma$  des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR $\gamma$ /Gal4.

Les cellules RK13 sont incubées avec différents composés aux concentrations suivantes 1, 10 et 100  $\mu$ M pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (signal luminescent par rapport aux cellules non traitées) en fonction des différents traitements. Plus le facteur d'induction est élevé meilleure est la propriété d'agoniste pour PPAR $\gamma$ .

Les résultats de la figure montrent les facteurs d'induction des composé 17, composé 33, et composé 29. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-7.

	Composé	Facteur d'induction
Cp17	1 $\mu$ M	15,37
	10 $\mu$ M	24,92
	100 $\mu$ M	6,13
Cp33	1 $\mu$ M	15,65
	10 $\mu$ M	33,90
	100 $\mu$ M	45,58
Cp29	1 $\mu$ M	17,05
	10 $\mu$ M	33,89
	100 $\mu$ M	0,01

Tableau 2-7 :

Les résultats montrent que le composé 17 permet l'induction d'un facteur maximal de 25 à 10  $\mu$ M. Le composé 33 a un facteur d'induction maximal de 45,6 à 100  $\mu$ M et le composé 29 de 33,9 à la concentration de 10  $\mu$ M.

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention testés possèdent la propriété de ligand vis-à-vis de PPAR $\gamma$  et permettent aussi son activation au niveau transcriptionnel.

Figures : 3-1, 3-2, 3-3, 3-4 : Evaluation de l'effet du composé 7 et du composé 17 sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol.

Sur les figures 3-1, 3-2, 3-3 et 3-4 sont représentés les effets du traitement avec les composés 7 et 17 sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol chez les souris transgéniques Apo E2/E2. Les animaux ont été traités par gavage avec 200mg par kg de chacun des composés pendant 7 jours.

Les figures 3-1 et 3-2 montrent la diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol induite par les composés 7 et 17.

Les figures 3-3 et 3-4 montrent la distribution des triglycérides et du cholestérol dans les lipoparticules évaluée par chromatographie d'exclusion. On observe une distribution typique des triglycérides et du cholestérol principalement localisée dans les lipoparticules de grande taille. On observe également une

diminution des triglycérides et du cholestérol dans cette classe de lipoparticules induite par le traitement avec les composés 7 et 17.

Figures 3-5, 3-6, 3-7 et 3-8 :

Les figures 3-5, 3-6, 3-7 et 3-8 illustrent l'effet du composé 29 selon l'invention sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol chez les souris transgéniques ApoE2/E2. Les animaux ont été traités avec le composé 29 aux doses suivantes : 200, 50, 12,5 et 3,15 mg par kg par jour pendant 8 jours.

Les figures 3-5 et 3-6 montrent la diminution dose-dépendante des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol avec une diminution croissante selon la quantité de composé 29 administrée.

Les figures 3-7 et 3-8 montrent la distribution des triglycérides et du cholestérol dans les lipoparticules évaluée par chromatographie d'exclusion. On observe une distribution typique des triglycérides et du cholestérol principalement localisée dans les lipoparticules de grande taille. On observe également une diminution des triglycérides et du cholestérol dans cette classe de lipoparticules.

Figures 3-9, 3-10, 3-11 et 3-12 :

Les figures 3-9 et 3-10 illustrent l'effet du composé 33 selon l'invention et du composé 41 selon l'invention sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol chez les souris transgéniques Apo E2/E2. Les animaux ont été traités avec les différents composés administrés à la dose de 50 mg par kg par jour pendant 8 jours des différents composés. Les figures 5-1 et 5-2 montrent la diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol induite par les composés 33 et 41.

Les figures 3-11 et 3-12 montrent la distribution des triglycérides et du cholestérol dans les lipoparticules évaluée par chromatographie d'exclusion. On observe une distribution typique des triglycérides et du cholestérol principalement localisée dans les lipoparticules de grande taille et une diminution des triglycérides et du cholestérol dans cette classe de lipoparticules sous l'effet des composés 33 et 41.

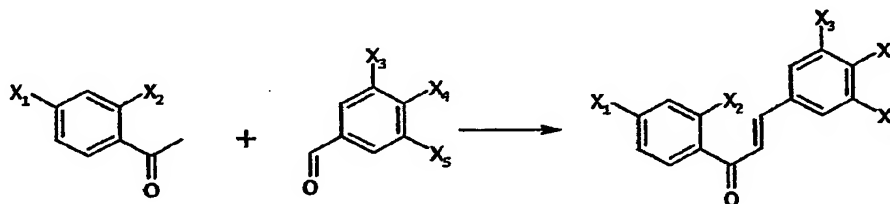
D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

## **EXEMPLES**

Les composés de l'invention sont préparés selon les méthodes générales décrites ci-dessous.

### **Description des méthodes générales de synthèse selon l'invention :**

#### **Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones :**



X1 = OH, Cl, Br, -SCH3, -OC6H13, -C7H15, OC(CH3)2COOR6, SC(CH3)2COOR6,

X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH3, OH

X4 = OH, Cl, Br, -SCH3, OC(CH3)2COOR6, SC(CH3)2COOR6

X3 et X5 = CH3, C(CH3)3, OCH3,

OH, OC(CH3)2COOR6

R6 = CH2CH3, H

#### **Méthode générale 1 :**

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones en milieu acide :

La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6h puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-en-1-one est purifiée par chromatographie sur gel de silice.



Méthode générale 2 :

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones en milieu basique :

La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium (20 éq). L'ensemble est agité 18 heures à température ambiante. Le milieu est acidifié (pH = 2) avec de l'acide chlorhydrique.

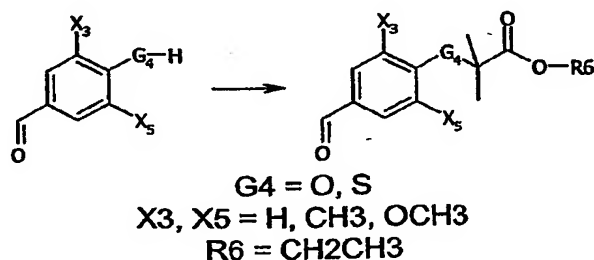
La 1,3-diphénylprop-2-en-1-one est obtenue par précipitation ou extraction solide liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

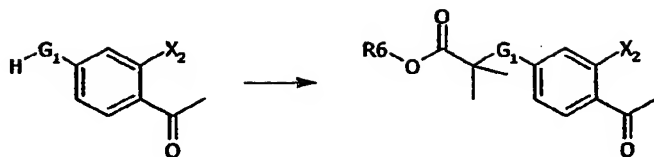
Méthode générale 3 :

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones substituées en présence d'éthylate de sodium :

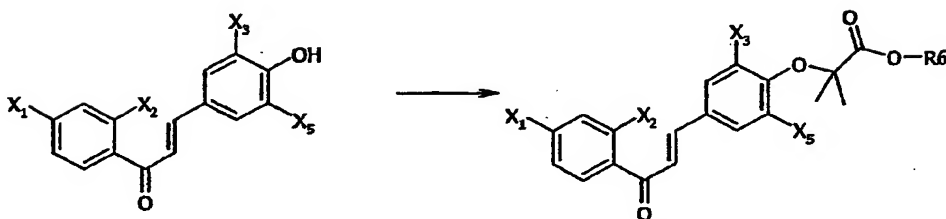
Le sodium (1 éq) est dissout dans l'éthanol absolu. La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont ajoutés. L'ensemble est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures puis une solution de soude 2N (5 éq) est ajoutée. L'ensemble est maintenu à 100°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est acidifié par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

O-Alkylation de phénols et S-alkylation de thiophénols

Méthode générale 4 :



G1 = O, S  
X2 = H, OH  
R6 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

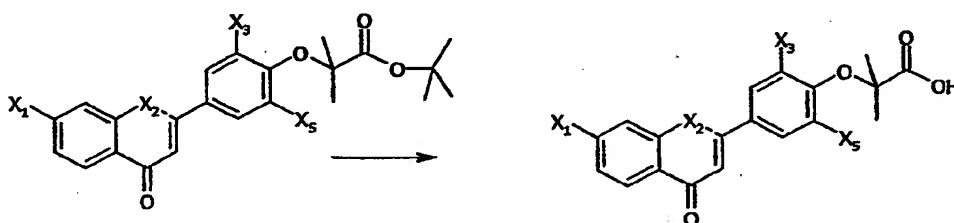


X1 = Cl, Br, -SCH<sub>3</sub>, -OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>  
X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH<sub>3</sub>  
X3 et X5 = CH<sub>3</sub>  
R6 = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H

Le phénol (1 éq) est solubilisé dans l'acétonitrile, le dérivé halogéné (1 à 10 éq), puis le carbonate de potassium (5 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu environ 10 heures sous vive agitation à reflux. Les sels sont éliminés par filtration, le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

#### Acidolyse d'esters tertibutyliques :

##### Méthode générale 5 :



X3 et X5 = CH<sub>3</sub>,  
X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH<sub>3</sub>  
, X1 = Cl, Br, -SCH<sub>3</sub>, OC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

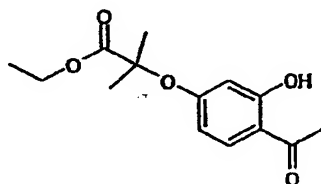
L'ester tertibutylique (1 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane, l'acide trifluoroacétique (10 éq) est additionné, l'ensemble est maintenu 12

heures sous agitation à température ambiante. Le produit formé est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

**Synthèse des matières premières servant à la synthèse des composés selon l'invention :**

**Matière première 1 :**

**2'-Hydroxy-4'-(éthoxycarbonyldiméthylméthoxy)acétophénone :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2',4'-dihydroxyacétophénone et de bromoisobutyrate d'éthyle (1 éq) selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

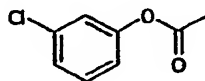
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1.25 (t,  $J = 7.17$  Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.17$ , 2H), 6.27 (d,  $J = 2.55$  Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J = 2.55$  Hz,  $J = 8.72$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.72$ , 1H), 12,6 (signal, 1H).

Bibliographie : Brevet US n° 3,629,290 (1970), Fisons Pharmaceutical

**Matière première 2 :**

**Acétate de 3-chlorophényle**



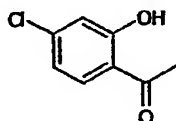
Le 3-chlorophénol est solubilisé dans le dichlorométhane. La triéthylamine (1éq) et l'anhydride acétique (2 éq) sont ajoutés. L'ensemble est

agité 5 heures à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm: 2.29 (s, 3 H), 6.99-7.33 (m, 4 H)

Matière première 3 :

4'-Chloro-2'-hydroxyacétophénone



L'acétate de 3-chlorophényle (matière première 2) est mélangé au chlorure d'aluminium (3 éq). Le mélange est chauffé 1 heure à 200°C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis versé dans la glace. La phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène qui est séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous pression réduite.

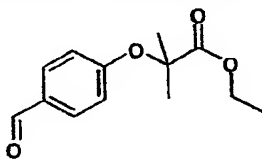
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm: 3.41 (s, 3 H), 6.81 (dd,  $J = 8.82\text{Hz}$ ,  $J = 1.47\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 1.47\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $8.82\text{Hz}$ , 1 H), 12.33 (s, 1H)

Bibliographie : Chen *et al*, J Chem Soc, 1958, 146-148.

Matière première 4 :

4-Ethoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde



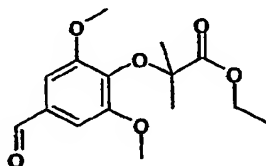
Ce composé est synthétisé à partir de 4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.20(t,  $J = 6.96\text{Hz}$ , 3H), 1.67(s, 6H), 4.21(q,  $J = 6.96\text{Hz}$ , 2H), 6.89(d,  $J = 8.91\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 8.94\text{Hz}$ , 2H), 9.87(S, 1H).

Matière première 5 :

3,5-diméthoxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde



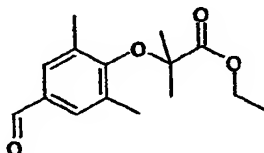
Ce composé est synthétisé à partir de 3,5-diméthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.33(t,  $J = 7.29\text{Hz}$ , 3H), 1.50(s, 6H), 3.84(s, 6H), 4.27(q,  $J = 7.29\text{Hz}$ , 2H), 7.08(s, 2H), 9.86(s, 1H)

Matière première 6 :

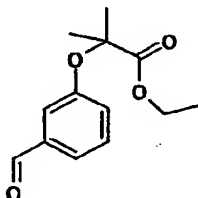
3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde



Ce composé est synthétisé à partir de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

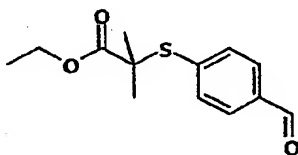
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.37(t,  $J = 7.14\text{Hz}$ , 3H), 1.50(s, 6H), 2.29(s, 6H), 4.30(q,  $J = 7.14\text{Hz}$ , 2H), 7.54(s, 2H), 9.88 (s, 1H)

Matière première 7 :3-Ethylloxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde :

Ce composé est synthétisé à partir de 3-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RM N 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 1.24(t, J = 7.27Hz, 3H), 1.62(s, 6H), 4.25(q, J = 7.27Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.40(t, J = 8.19Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 9.93(s, 1H).

Matière première 8 :4-Ethylloxycarbonyldiméthylméthyl  
thiobenzaldéhyde

Le 4-méthylthiobenzaldéhyde (1 éq) est solubilisé dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C. L'acide méta-chloro-perbenzoïque (1.5 éq) est ajouté par petites fractions. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Un éventuel complément d'acide métachloroperbenzoïque est ajouté de façon à obtenir la disparition totale du produit de départ. Le précipité formé est éliminé par filtration. De l'hydroxyde de calcium (1,5 éq) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant 15 min. Le solide est éliminé par filtration, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis le chlorure de méthylène est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Le résidu d'évaporation est repris par de l'anhydride acétique, l'ensemble est chauffé 30 min à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est repris par la solution méthanol/triéthylamine, agité 15 minutes à température ambiante puis les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

Le 4-mercaptobenzaldéhyde intermédiaire ainsi obtenu est utilisé sans autre purification. Il est alkylé selon la méthode générale 4 pour donner le 4'-éthylloxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

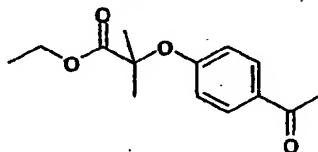
RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.22(t,  $J = 7.46\text{Hz}$ , 3H), 2.60(s, 6H), 4.15(q,  $J = 7.46\text{Hz}$ , 2H), 7.53(d,  $J = 8.38\text{Hz}$ , 2H), 7.88(d,  $J = 8.39$ , 2H), 9.99(s, 1H)

Bibliographie : Young NR, Gauthier J Y., Coombs w (1984). Tetrahedron Letters 25(17): 1753-1756.

Matière première 9 :

4'-Ethylloxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde :

Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

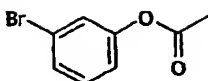


Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.17(t,  $J = 5.64\text{Hz}$ , 3H), 1.61(s, 6H), 2.50(s, 3H), 4.18(q,  $J = 5.64\text{Hz}$ , 2H), 6.78(d,  $J = 8.82\text{Hz}$ , 2H), 7.83(d,  $J = 8.81\text{Hz}$ , 2H).

Matière première 10 :

Acétate de 3-bromophényle



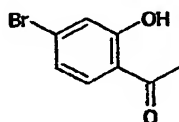
Le 3-bromophénol est solubilisé dans le dichlorométhane. La triéthylamine (1 éq) et l'anhydride acétique (2 éq) sont ajoutés. L'ensemble est agité 5 heures à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane puis séché sur sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2.30(s, 3H), 7.0-7.4(m, 4H)

Matière première 11 :

2'-hydroxy-4'-bromoacétophénone



L'acétate de 3-bromophényle (matière première 10) est mélangé au chlorure d'aluminium (3 éq), le mélange est chauffé 1 heure à 200°C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis versé dans la glace. La phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène qui est séché sur sulfate de magnésium.

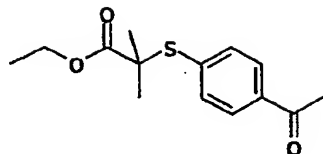
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2.59(s, 3H), 7.01(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.55(d, J = 8.5Hz, 1H), 12.33(s, 1H)

Matière première 12 :

4'-Ethoxycarbonyl diméthylméthylthiocétophénone





La 4'-méthylthioacétophénone est solubilisée dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C. L'acide métachloroperbenzoïque (1.5 éq) est ajouté par petites fractions. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Un éventuel complément d'acide métachloroperbenzoïque est ajouté de façon à obtenir la disparition totale du produit de départ. Le précipité formé est éliminé par filtration. De l'hydroxyde de calcium (1,5 éq) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant 15 min. Le solide est éliminé par filtration, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis le chlorure de méthylène est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par de l'anhydride acétique, l'ensemble est chauffé 30 min à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est repris par la solution Méthanol/Tri éthylamine, agité 15 mn à température ambiante puis les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

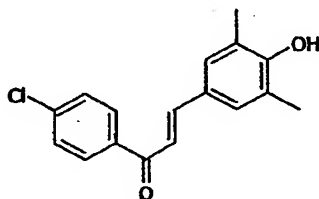
La 4-mercaptoacétophénone intermédiaire ainsi obtenue est utilisée sans autre purification. Elle est alkylée selon la méthode générale 4 pour donner la 4-Ethyloxycarbonyldiméthylmethylthioacétophénone.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

Bibliographie : Young NR, Gauthier J Y., Coombs w (1984). Tetrahedron Letters 25(17): 1753-1756.

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 1.21(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.51(s, 6H), 2.59(s, 3H), 4.12(q, J = 7.32Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.40Hz, 2H), 7.79(d, J = 8.40Hz, 2H)

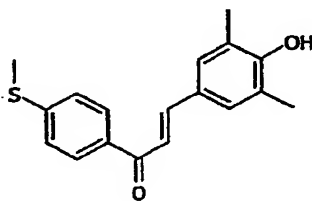
**Synthèse de composés intermédiaires servant à la synthèse des composés selon l'invention :**

**Composé intermédiaire 1 :****1-[4-chlorophényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one**

Ce composé est synthétisé à partir de 4-chloroacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RM N 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2.30(s, 6H), 7.32(s, 2H), 7.34(d, J = 15.25Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.86Hz, 2H), 7.75(d, J = 15.26, 1H), 7.97(d, J = 8.86Hz, 2H).

**Composé intermédiaire 2 :****1-[4-méthylthiophényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

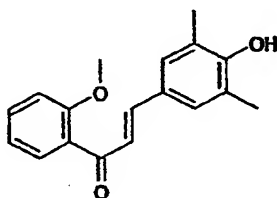
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 2.22(s, 6H), 2.54(s, 3H), 7.36(d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 2H), 7.48(s, 2H), 7.62(d,  $J = 15.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J = 15.7\text{Hz}$ , 1H), 8.10(d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 2H), 8.92(s, 1H)

Composé intermédiaire 3 :

1-[2-méthoxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4 hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

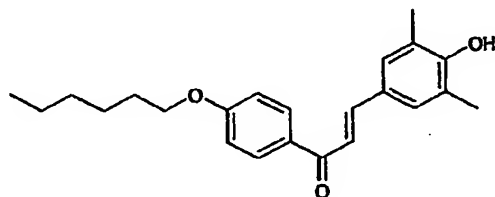
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 2.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d,  $J = 15,5\text{ Hz}$ , 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

Composé intermédiaire 4 :

1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4-hexyloxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

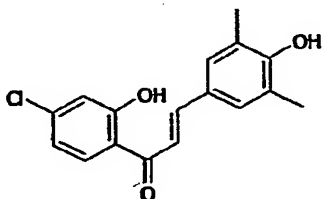
Le composé attendu précipite dans le milieu réactionnel, il est essoré puis est utilisé sans autre purification pour la réaction suivante.

RM N 1H DMSO  $\delta$  ppm : 0.88(m, 3H), 1.28-1.43(m, 6H), 1.72(m, 2H), 2.21(s, 6H), 4.05(t, J = 6.42Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.43Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J = 15.24Hz, 1H), 7.72(d, J = 15.24Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.43Hz, 2H), 8.89(s, 1H)

Composé intermédiaire 5 :

1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



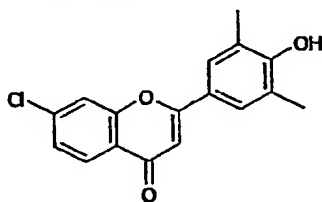
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (toluène : 10).

RMN 1H DMSO  $\delta$ ppm : 2.21(s, 6H), 7.1(m, 2H), 7.55(s, 2H), 7.72(d, J = 15.4Hz, 1H), 7.80(d, J = 15.4Hz, 1H), 8.25(d, J=9.0Hz, 1H), 9.09(s, 1H), 13.04(s, 1H)

Composé intermédiaire 6 :

2-(3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 5) selon la méthode suivante :

La 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one est solubilisée dans du diméthylsulfoxyde, un cristal d'iode est ajouté, l'ensemble est maintenu 10 minutes à reflux.

Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, hydrolysé. Le précipité est essoré, rincé avec une solution de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau.

Purification par dissolution dans le chlorure de méthylène et précipitation par addition d'heptane.

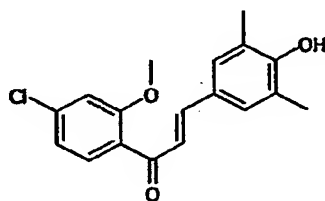
RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 2.25(s, 6H), 6.87(s, 1H), 7.51(d, J = 8.55Hz, 1H), 7.73(s, 2H), 7.98(m, 2H)

Bibliographie : Doshi AG, S. P., Ghiya BJ (1986). Indian J Chem Sect B 25: 759.

Composé intermédiaire 7 :

1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :



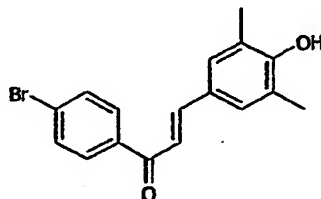
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 2.21(s, 6H), 3.90(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.23(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.29(s, J = 1.80Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

Composé intermédiaire 8 :

1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-bromoacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

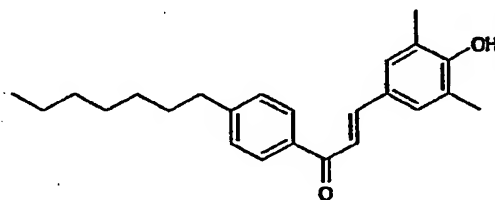
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 2,30(s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.56-7.66(m, 3H), 7.75(d,  $J = 15.27\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J = 8.70\text{Hz}$ , 2H), 9.82(s, 1H)

Composé intermédiaire 9 :

1-[4-heptylphényl]

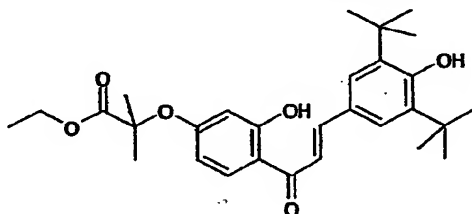
-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-heptylacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 0.84 (m, 3H), 1.25(m, 8H), 1.60(m, 2H), 2.21(s, 6H), 2.65(t,  $J = 7.50\text{Hz}$ , 2H), 7.35(d,  $J = 8.02\text{Hz}$ , 2H), 7.48(s, 2H), 7.60(d,  $J = 15.48\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 15.48\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J = 8.02\text{Hz}$ , 2H), 8.92(s, 1H)

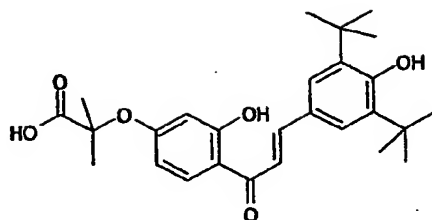
**Synthèse des composés selon l'invention :****Composé 1:****1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]****-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one**

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-Hydroxy-4'-(éthoxycarbonyldiméthylméthoxy)acétophénone (matière première 1) et de 3,5-ditertiobutyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 1.25(t, J = 7.11Hz, 3H), 1.45(s, 18H), 1.70(s, 6H), 4.26(q, J = 7.11Hz, 2H), 5.63(s, 1H), 6.33(d, J = 2.37Hz, 1H), 6.42(dd, J = 8.8Hz, J = 2.37Hz, 1H), 7.41(d, J = 15.39Hz, 1H), 7.5(s, 2H), 7.83(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.88(J = 15.39Hz, 1H), 13.5(s, 1H)

**Composé 2 :****1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]****-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl] prop-2-èn-1-one (composé 1) selon la méthode suivante :

L'ester est solubilisé dans l'éthanol, une solution aqueuse de soude 1N (5 éq) est ajoutée, l'ensemble est maintenu 10 heures à reflux. Le milieu est acidifié par addition d'acide chlorhydrique (12N) puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

Purification par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

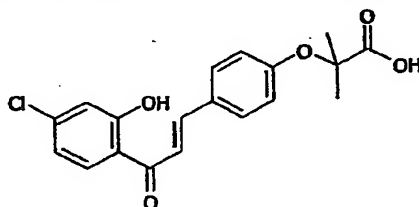
RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 1.49(s, 18H), 1.73(s, 6H), 5.62(s, 1H), 6.44(d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.01(m, 2H), 7.57(t, 1H), 7.81(d, J= 15.5Hz, 1H), 7.87(d, 2H), 7.93(d, 1H), 8.26(d, 1H)

SM(ES-MS) : 453.2 (M-1)

### Composé 3 :

#### 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]

#### -3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 9) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).



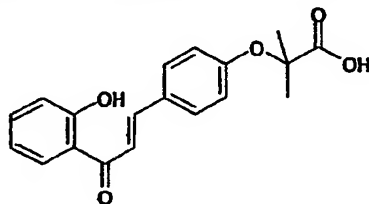
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.58(s, 6H), 6.87(d,  $J$  = 8.54Hz, 2H), 7.05(dd,  $J$  = 8.55,  $J$  = 1.83 Hz, 1H), 7.09(d,  $J$  = 1.2Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 4H), 8.25(d,  $J$  = 8.52Hz, 1H), 12.84(s, 1H), 13.26(s, 1H)

SM(ES-MS) : 359.0 (M-1)

**Composé 4 :**

**1-[2-hydroxyphényl]**

**-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl] prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

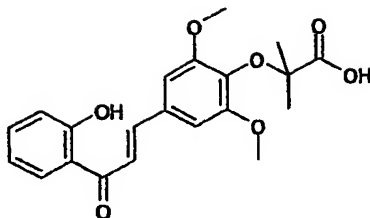
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.58(s, 6H), 6.88(d, 2H), 7.01(m, 2H), 7.57(t, 1H), 7.81(d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7.87(d, 2H), 7.93(d  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 8.26(d, 1H), 12.69(s, 1H)

SM(ES-MS) : 325.1 (M-1)

**Composé 5 :**

**1-[2-hydroxyphényl]**

**-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 3,5-diméthoxy-4-éthylloxycarbonyldiméthylméthylxybenzaldéhyde (matière première 5) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

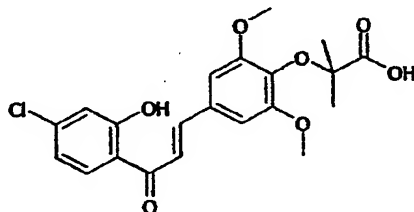
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.35(s, 6H), 3.80(s, 6H), 7.00-7.03(m, 2H), 7.25(s, 2H), 7.59(t, 1H,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 7.81(d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 8.00(d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 8.31(d,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 12.36(s, 1H), 12.69(s, 1H)

SM(ES-MS) : 385.3 (M-1)

#### Composé 6 :

##### 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]

##### -3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthylxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthoxy-4-éthylloxycarbonyldiméthylméthylxybenzaldéhyde (matière première 5) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

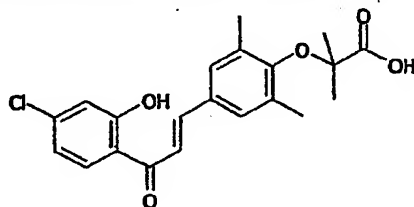
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.34(s, 6H), 3.80(s, 6H), 7.08(dd,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7.12(d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 7.24(s, 2H), 7.79(d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 7.93(d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 8.27(d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 12.36(s, 1H), 12.69(s, 1H)

SM(ES-MS) : 419.0 (M-1)

**Composé 7 :**

**1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthyl-4-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde selon (matière première 6) la méthode générale 2 précédemment décrite.

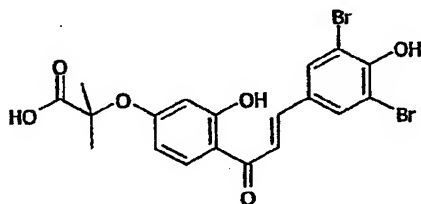
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 7.07(m, 1H), 7.12(d, J= 2,07 Hz, 1H), 7.61(s, 2H), 7.74(d, J= 15,5 Hz, 1H); 7.87(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.26(d, 1H), 12.76(s, 1H)

SM(ES-MS) : 387.1 (M-1)

**Composé 8 :**

**1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-dibromo-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthyl oxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 3,5-

dibromo-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

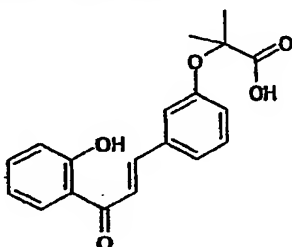
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm : 1.60(s, 6H), 6.24(d,  $J = 2.47$  Hz, 1H), 6.43(dd,  $J = 2.47$ ,  $J = 8.52$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 8.22(s, 2H), 8.34(d,  $J = 9.16$  Hz, 1H), 13.34(s, 1H)  
SM(ES-MS) : 498.6 (M-1)

**Composé 9 :**

**1-[2-hydroxyphényl]**

**-3-[3-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 3-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 7) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.56(s, 6H), 6.91(dd,  $J = 8.01$  Hz,  $J = 2.47$  Hz, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.77(d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 8.00(d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 8.31(dd,  $J = 8.63$  Hz,  $J = 1.85$  Hz, 1H), 12.47(s, 1H), 13.17(s, 1H)

SM(ES-MS) : 325.8(M-1)

**Composé 10 :**

**1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]**

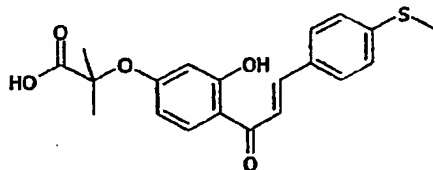
**-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

SM(ES-MS) : 353.1 (M-1)

**Composé 12 :**

**1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]**

**-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 4-méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.3).

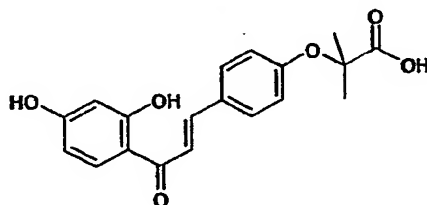
RM N 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.60 (s, 6H), 2.54(s, 3H), 6.25(d, 1H), 6.43(dd, J= 2.47 Hz, 1H), 7.33(d, J= 8.56 Hz, 2H), 7.8(d, 15.5Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.56Hz, 2H ), 7.98(d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.29(d, J = 9.1Hz, 1H), 13.34(s, 1H)

SM(ES-MS) : 373.1 (M-1)

**Composé 13 :**

**1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]**

**prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2',4'-dihydroxyacétophénone et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

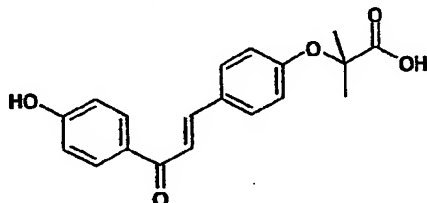
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 34-66-0.1).

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.57(s, 6H) , 6.29(d, J= 2,16 Hz, 1H), 6.41(dd, J= 9,18, J = 2,16Hz, 1H), 6.86(d, J= 8,64Hz, 2H), 7.75(d, J= 15,67 Hz, 1H), 7.83-7.88(m, 3H), 8.19(d, J= 9,18Hz, 1H), 10.74(s, 1H), 13.53(s, 1H)

SM(maldi-Tof) : 343.1(M+1)

**Composé 14 :**

**1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

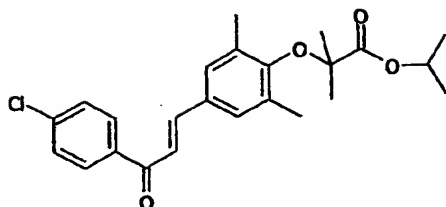
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 34-66-0.1).

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.56(s, 6H), 6.85(d, J= 8,63 Hz, 2H ), 6.90(d, J= 9,21 Hz, 2H), 7.63(d, J= 15,54Hz, 1H), 7.78(m, 3H), 8.05(d, J= 8,61 Hz, 2H), 10.40(s, 1H), 13.22(s, 1H)

SM(maldi-Tof) : 327.1(M+1)

**Composé 15 :**

**1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxyoxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 1) et de bromoisobutyrate d'isopropyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

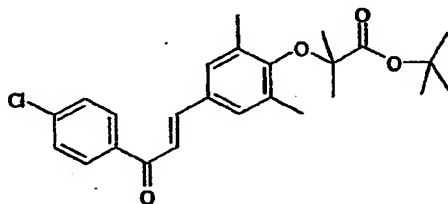
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.25(d,  $J = 6.06\text{Hz}$ , 6H), 1.39(s, 6H), 5.00(sept,  $J = 6.06\text{Hz}$ , 1H), 7.57(s, 2H), 7.62(d,  $J = 8.40\text{Hz}$ , 2H), 7.64(d,  $J = 15.8\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J = 15.8$ , 1H), 8.16(d,  $J = 8.40\text{Hz}$ , 2H).

SM(Maldi-Tof) : 415.1(M+1)

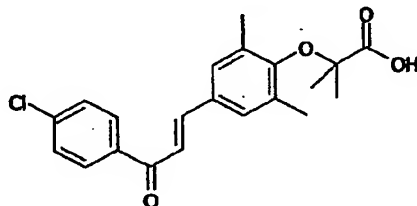
#### Composé 16 :

1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 1) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

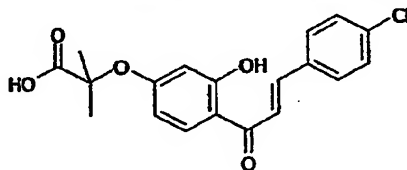
**Composé 17 :****1-[4-chlorophényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 16) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2)

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 373.3(M+1)

**Composé 18 :****1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-****[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 4-chlorobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12 $\mu\text{m}$ , élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

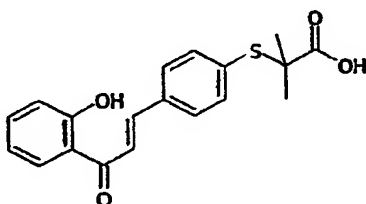


RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.60 (s, 6H), 6.25 (d, J = 2,47 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2,47, J = 9.12 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15,54Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.55Hz, 2H), 8.03 (d, J = 15.54Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9.12Hz, 1H), 13,20 (s, 1H), 13,39 (s, 1H)

SM(ES-MS) : 359.0 (M-1)

**Composé 19 :**

**1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one**



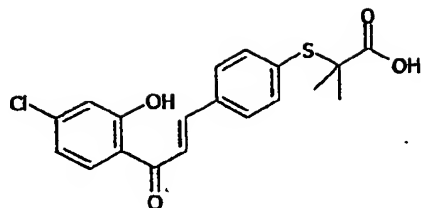
Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et éthyloxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde (matière première 8) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12 $\mu$ m, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.44(s, 6H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.52(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.58(m, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.1Hz, 1H), 8.09(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.26(dd, J = 1.62, J = 8.6 Hz, 1H), 12.47(s, 1H), 12.78(s, 1H)  
SM(Maldi-Tof) : 242.9 (M+1)

**Composé 20 :**

**1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (matière première 3) et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde (matière première 8) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

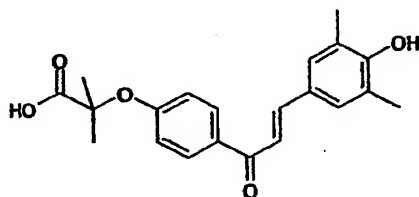
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.43(s, 6H), 7.05(dd, J = 1,7Hz, J = 8,46Hz, 1H), 7.11(d, J = 2,25Hz, 1H), 7.51(d, J = 7,92Hz, 2H), 7.82(d, J = 15,8 Hz, 1H), 7.89(d, J = 7,9Hz, 2H), 8.05(d, J = 15,2Hz, 1H), 8.23(d, J = 8,46 Hz, 1H), 12.57(s, 1H), 12.78(s, 1H).

SM(Maldi-Tof) : 377.0(M-1)

### Composé 21 :

#### 1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl] -3-[3,5-diméthyl4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxy acétophénone (matière première 9) et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

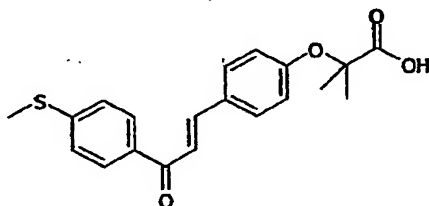
RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.60(s, 6H), 2.21(s, 6H), 6.91(d, J = 9.09Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J = 15.12Hz, 1H), 7.70(d, J = 15.63Hz, 1H), 8.09(d, J = 9.06Hz, 2H), 8.9(s, 1H), 13.29(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 355.2 (M+1)

**Composé 22 :**

**1-[4-méthylthiophényl]**

**-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone (matière première 12) et de 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde (matière première 9) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12 $\mu$ m, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

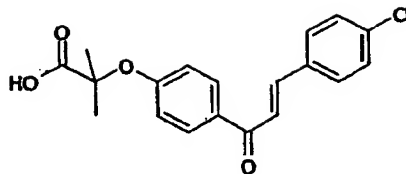
RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 1.57(s, 6H), 2.57(s, 3H), 6.86(d, J = 8.94Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.40Hz, 2H), 7.69(d, J = 15.2Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 3H), 8.09(d, J = 8.4Hz, 2H), 13.21(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 357.2 (M-1)

**Composé 23 :**

**1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]**

**-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthoxycarbonyl diméthylméthoxyacétophénone (matière première 9) et de 4-chlorobenzaldéhyde selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

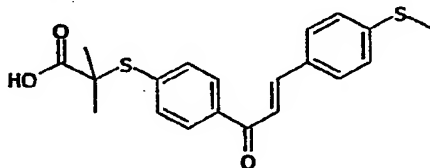
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12 $\mu$ m, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.72(s, 6H), 6.97(d, J = 8,61Hz, 2H ), 7.39(d, J = 8,25Hz, 2H), 7.50(d, J = 15,72Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.77(d, J = 15,72Hz, 1H), 7.99(d, J = 8,61Hz, 2H), 13.30(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 345.1(M+1)

#### Composé 24 :

#### 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl] -3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthoxycarbonyl diméthylméthylthiocétophénone (matière première 12) et de 4-méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 3 précédemment décrite. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12 $\mu$ m, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

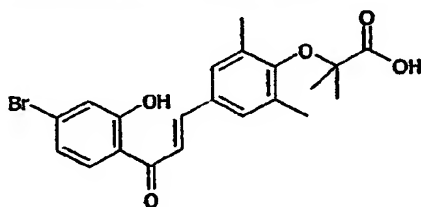
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1,46 (s, 6H); 2.54 (s, 3H), 7.33 (d,  $J = 8,61\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (d,  $J = 8,10\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J = 15,66\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 8,10\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (d,  $J = 15,66\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J = 8,10\text{Hz}$ , 2H), 12.85 (s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 373.1 (M+1)

**Composé 25 :**

**1-[2-hydroxy-4-bromophényl]**

**-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-bromo-2'-hydroxyacétophénone (matière première 11) et 3,5-diméthyl-4-éthylloxycarbonyldiméthylloxybenzaldéhyde (matière première 6) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12 $\mu\text{m}$ , élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

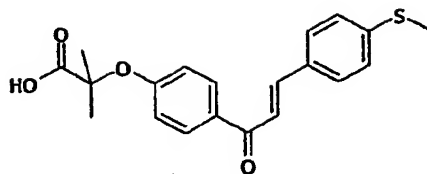
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H) , 7.20(dd,  $J = 2,16$ ,  $J = 8,55\text{Hz}$ , 1H) , 7.25(d,  $J = 1.59\text{Hz}$ , 1H) , 7.60(s, 2H) , 7.73(d,  $J = 15.51\text{Hz}$ , 1H) , 7.86(d,  $J = 15,51\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J = 8,53\text{Hz}$ , 1H), 12.70(s, 1H), 13.30(s, 1H)

SM(ES-MS) : 432.9 (M-1)

**Composé 26 :**

**1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]**

**-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-éthyloxycarbonyldiméthylméthoxyacétophénone (matière première 9) et de 4-méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

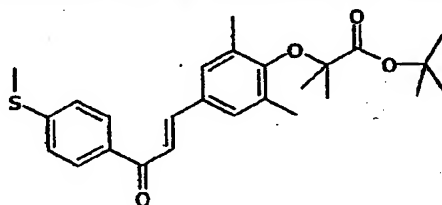
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RM N <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.60(s, 6H) , 2.53(s, 3H), 6.93(d, J = 9.00Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.49Hz, 2H), 7.68(d, 15.51Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.52Hz, 2H), 7.89(d, J = 15.51Hz, 1H), 8.13(d, 9.00Hz, 2H), 13.30(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 355.0(M+1)

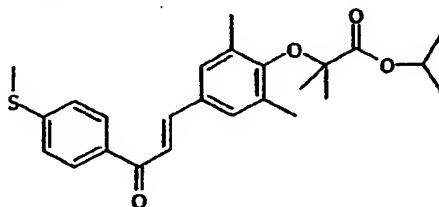
#### Composé 27 :

#### 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tert-butyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 2) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

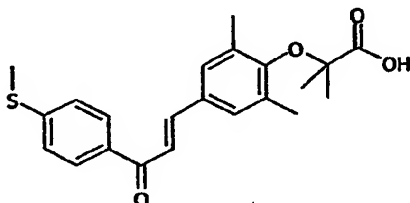
**Composé 28 :****1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxyoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 2) et de bromoisobutyrate d'isopropyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.25(d, J = 6.18Hz, 6H), 1.39(s, 6H), 2.18(s, 6H), 2.57(s, 3H), 4.99(sept, J = 6.18Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.28Hz, 2H), 7.58(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.28Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 427.1 (M+1)

**Composé 29 :****1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 28) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

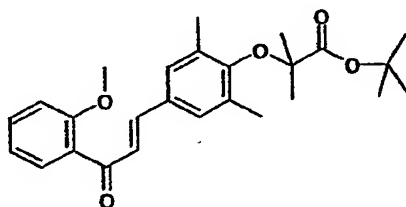
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane -méthanol : 98-2).

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 2.57(s, 3H), 7.40(d, J = 8.55Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.55Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

SM(ES-MS) : 383.3(M-1)

**Composé 30 :**

**1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



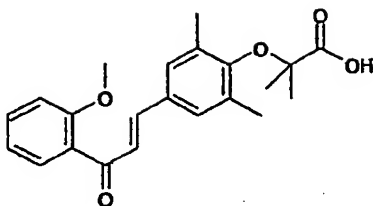
Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 3) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

**Composé 31 :**

**1-[2-méthoxyphényl]-  
-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**





Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 30) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

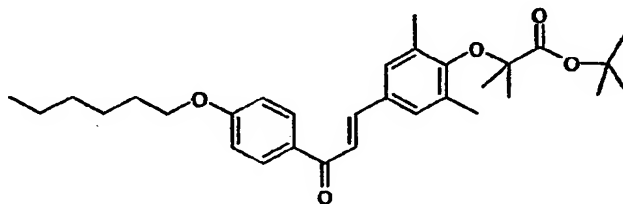
RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.38(s, 6H) , 2.19(s, 6H), 3.93(s, 3H), 7.05(m, 1H), 7.20(d,  $J = 8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.25(d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.37(d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.39(s, 2H), 7.46(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53(m, 1H), 12.93(s, 1H)

SM(ES-MS) : 367.1(M-1)

#### Composé 32 :

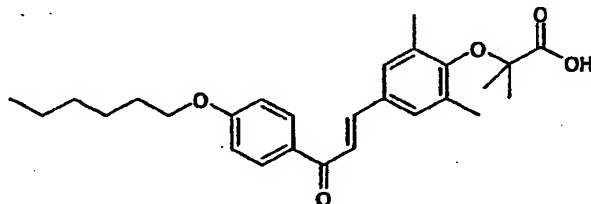
##### 1-[4-hexyloxyphényl]

##### -3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 4) de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5)

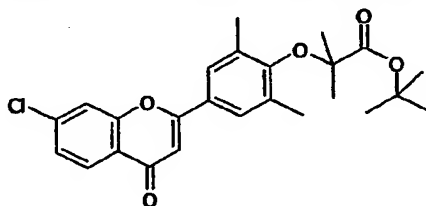
**Composé 33 :****1-[4-héxyloxyphényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-héxyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 32) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par recristallisation dans le méthanol.

RM N 1H DMSO  $\delta$  ppm : 0.88(t, J = 6.33Hz, 3H), 1.30(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.44(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.22(s, 6H), 4.06(t, J = 6.30Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.58(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.61Hz, 2H)

SM(ES-MS) : 437.2(M-1)

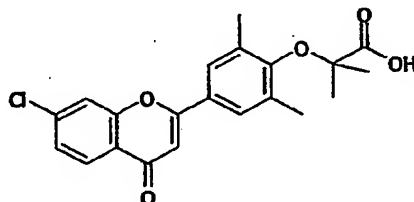
**Composé 34 :****2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl)-****7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 2-(3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one (composé intermédiaire 6) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par précipitation dans le mélange de solvants dichlorométhane/heptane.

**Composé 35 :**

**2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one (composé 34) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

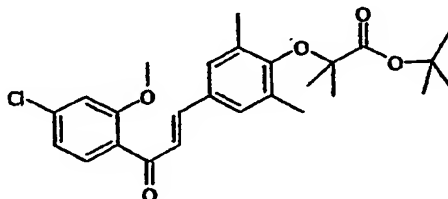
Purification par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.24(s, 6H), 2.28(s, 6H), 7.02(s, 1H), 7.56(dd, J = 8.71Hz, J = 1.75Hz, 1H), 7.85(s, 2H), 8.03(d, J = 1.75Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.71Hz, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 387.1(M+1)

**Composé 36 :**

**1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]  
-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
èn-1-one :**



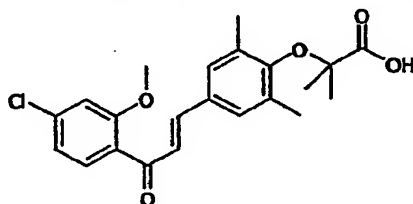
Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 7) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

**Composé 37 :**

**1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]**

**-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 36) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane/méthanol : 98-2)

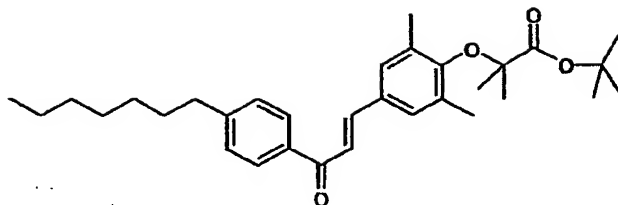
RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.38(s, 6H), 2.19(s, 6H), 3.89(s, 3H), 7.12(dd, J = 7.98, J = 1.71Hz, 1H), 7.23(d, J = 15.56Hz, 1H), 7.29(s, J = 1.71Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

SM(ES-SM) : 401.2(M-1)

**Composé 38 :**

**1-[4-heptylphényl]**

**-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



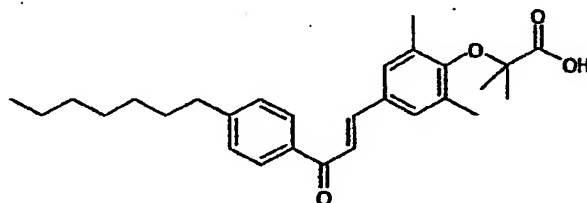
Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 9) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

**Composé 39 :**

**1-[4-heptylphényl]**

**-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

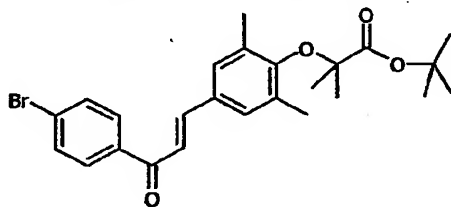


Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 38) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane/méthanol : 98-2)

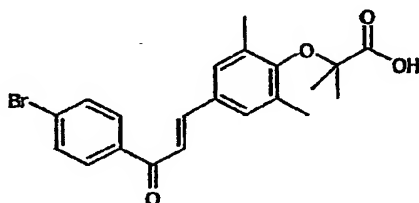
RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 0.85(m, 3H), 1.30-1.24(m, 8H), 1.39(s, 6H), 1.60(m, 2H), 2.22(s, 6H), 2.67(t, J = 7.4Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.66 Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.69 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.07 Hz, 2H)

SM(ES-MS) : 435.3(M-1)

**Composé 40 :****1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 8) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

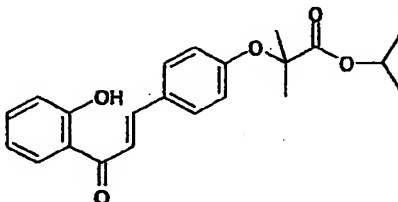
**Composé 41 :****1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxy  
diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 40) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2)

RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.65 (d, J = 15.39Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.19Hz, 1H), 13.01 (s, 1H)

SM(ES-MS) : 417.2(M-1)

**Composé 42 :****1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl] prop-2-èn-1-one (Composé 4, 1 éq) est solubilisé dans le dichlorométhane. Le dichlorométhylméthylether (3 éq) est ajouté, L'ensemble est maintenu 8 heures à reflux. Le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par de l'isopropanol (50 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, l'isopropanol est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : toluène-acétate d'éthyle : 7-3)

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ppm : 1.21 (d,  $J = 6.09\text{Hz}$ , 6H), 1.65 (s, 6 H), 5.10 (sept,  $J = 6.10\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 8.65\text{Hz}$ , 2H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.65\text{Hz}$ ,  $J = 1.53\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d,  $J = 15.25\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J = 8.65\text{Hz}$ , 2H), 7.87 (d,  $J = 15.25\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J = 8.40\text{ Hz}$ , 1 H), 12.94 (signal échangeable  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H)

SM(Maldi-Tof) : 369.1(M+1)

**EXEMPLE 2 : Evaluation de l'activation des PPARs *in vitro***

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

Les récepteurs nucléaires membres de la sous-famille des PPARs qui sont activés par deux classes majeures de composés pharmaceutiques, les fibrates et les glitazones, abondamment utilisées en clinique humaine pour le traitement des dyslipidémies et du diabète, jouent un rôle important dans l'homéostasie lipidique et glucidique. Les données expérimentales suivantes montrent que les composés selon l'invention activent PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  *in vitro*.

L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* dans des lignées de type fibroblastique RK13 par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de levure et du domaine de liaison du ligand des différents PPARs. Ces derniers résultats sont ensuite confirmés dans des lignées cellulaires selon les protocoles suivants :

L'exemple est donné pour les cellules RK13.

a. Protocoles de culture

Les cellules RK13 proviennent de l'ECACC (Porton Down, UK) et sont cultivées dans du milieu DMEM supplémenté de 10% vol/vol sérum de veau foetal, 100 U/ml pénicilline (Gibco, Paisley, UK) et 2 mM L-Glutamine (Gibco, Paisley, UK). Le milieu de culture est changé tous les deux jours. Les cellules sont conservées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO<sub>2</sub> et 95% d'air.

b. Description des plasmides utilisés

Les plasmides pG5TkpGL3, pRL-CMV, pGal4-hPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\gamma$  et pGal4- $\phi$  ont été décrits par Raspe, Madsen et al. (1999). Les constructions pGal4-mPPAR $\alpha$  et pGal4-hPPAR $\gamma$  ont été obtenues par clonage dans le vecteur



pGal4- $\phi$  de fragments d'ADN amplifiés par PCR correspondants au domaines DEF des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  humains.

**c. Transfection**

Les cellules RK13 sont ensemencées dans des boîtes de culture de 24 puits à raison de  $5 \times 10^4$  cellules/puit et sont transfectées pendant 2 heures avec le plasmide rapporteur pG5TkpGL3 (50 ng/puit), les vecteurs d'expression pGal4- $\phi$ , pGal4-hPPAR $\alpha$ , pGal4-hPPAR $\gamma$  (100 ng/puit) et le vecteur de contrôle de l'efficacité de transfection pRL-CMV (1 ng/puit) suivant le protocole décrit précédemment (Raspe, Madsen et al. 1999) et incubées pendant 36 heures avec les composés testés. A l'issue de l'expérience, les cellules sont lysées (Gibco, Paisley, UK) et les activités luciférase sont déterminées à l'aide du kit de dosage Dual-Luciferase<sup>TM</sup> Reporter Assay System (Promega, Madison, WI, USA) selon la notice du fournisseur comme décrit précédemment (Raspe, Madsen et al. 1999).

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR $\alpha$ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention sont des activateurs de PPAR $\alpha$ .

Des exemples de résultats sont donnés sur les figures 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 où les propriétés activatrices PPAR $\alpha$  des composés 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 31, 33, 37, 38, 41 selon l'invention sont illustrées.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR $\gamma$ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention sont des activateurs de PPAR $\gamma$ .

Des exemples de résultats sont représentés par la figure 2-7 où les propriétés activatrices PPAR $\gamma$  des composés 17, 33 et 29 selon l'invention sont illustrées.

Un aspect de l'invention est illustré par le traitement de maladies comme l'athérosclérose et le psoriasis dont les manifestations sont respectivement d'ordre vasculaire et cutanée. Les caractéristiques de ces deux pathologies sont une inflammation systémique chronique et une prolifération cellulaire incontrôlée (cellules musculaires lisses dans le cas de l'athérosclérose et kératinocytes épidermiques dans le cas du psoriasis). Ces deux pathologies ont en commun l'expression de cytokines inflammatoires, médiée par un facteur de transcription de la réponse inflammatoire NF- $\kappa$ B, AP-1 et NFAT (Komuves, Hanley et al. 2000; Neve, Fruchart et al. 2000). Via une régulation négative sur la voie de signalisation NF- $\kappa$ B et AP-1, PPAR alpha inhibe l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire comme celle de gènes codant pour l'interleukine-6, la cyclooxygénase-2, l'endothéline-1 et donc empêche la mobilisation des monocytes et des cellules spumeuses au niveau des lésions athéromateuses.

### **EXEMPLE 3 : Evaluation des effets sur le métabolisme lipidique in vivo**

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

Les fibrates, abondamment utilisés en clinique humaine pour le traitement des dyslipidémies impliquées dans le développement de l'athérosclérose, une des principales causes de mortalité et de morbidité dans les sociétés occidentales, sont de puissants activateurs du récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ . Celui-ci régule l'expression de gènes impliqués dans le transport (apolipoprotéines telles que Apo AI, Apo AII et Apo CIII, transporteurs membranaires tel que FAT) ou le catabolisme des lipides (ACO, CPT-I ou CPT-II). Un traitement par les activateurs de PPAR $\alpha$  se traduit donc, chez l'homme et le rongeur, par une diminution des taux circulants de cholestérol et de triglycérides.

Les protocoles suivants permettent de mettre en évidence une baisse du taux de triglycérides et du taux de cholestérol circulant, ainsi que l'intérêt des composés

selon l'invention dans le cadre de la prévention et/ou du traitement des maladies cardio-vasculaires.

**a) Traitement des animaux**

Des souris transgéniques Apo E2/E2 sont maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12 heures à une température constante de  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ . Après une acclimatation d'une semaine, les souris sont pesées et rassemblées par groupes de 6 animaux sélectionnés de telle sorte que la distribution de leur poids corporel soit uniforme. Les composés testés sont suspendus dans la carboxyméthylcellulose et administrés par gavage intra-gastrique, à raison d'une fois par jour pendant 7 ou 8 jours, aux doses indiquées. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. A l'issue de l'expérience les animaux sont pesés et sacrifiés sous anesthésie. Le sang est collecté sur EDTA. Le plasma est préparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes. Des échantillons de foie sont prélevés et conservés congelés dans de l'azote liquide pour analyse ultérieure.

**b) Mesure des lipides et apolipoprotéines sériques**

Les concentrations sériques des lipides (cholestérol total et cholestérol libre, triglycérides et phospholipides) sont mesurées par dosage colorimétrique (Boehringer, Mannheim, Allemagne) selon les indications du fournisseur. Les concentrations sériques des apolipoprotéines AI, AII et CIII sont mesurées selon les méthodes décrites précédemment (Raspé et al. J. Lipid Res. 40, 2099-2110, 1999, Asset G et al., Lipids, 34, 39-44, 1999).

Un exemple de résultats est donné sur les figures 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11 et 3-12 où l'activité des composés 7, 17, 29, 33 et 41 sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol selon l'invention est illustrée.

**c) Analyse des ARNs**

L'ARN total a été isolé des fragments de foie par extraction à l'aide du mélange thiocyanate de guanidine/phénol acide/chloroforme suivant le protocole décrit précédemment (Raspé et al. J. Lipid Res. 40, 2099-2110, 1999). Les ARN messagers ont été quantifiés par RT-PCR quantitative à l'aide du kit Light Cycler

Fast Start DNA Master Sybr Green I kit (Hoffman-La Roche, Basel, Suisse) sur un appareil Light Cycler System (Hoffman-La Roche, Basel, Suisse). Des paires d'amorces spécifiques des gènes ACO, Apo CIII et Apo AII ont été utilisées comme sondes. Des paires d'amorces spécifiques des gènes 36B4,  $\beta$ -actine et cyclophilline ont été utilisées comme sondes témoin. Alternativement, l'ARN total a été analysé par Northern Blot ou Dot Blot suivant le protocole décrit précédemment (Raspé et al. J. Lipid Res. 40, 2099-2110, 1999).

**EXEMPLE 4 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composés selon l'invention**

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention est illustré par le rôle des propriétés antioxydantes intrinsèques des composés utilisés dans les compositions selon l'invention dans le contrôle du stress oxydatif. Cette association originale entre la propriété d'agonistes de PPAR $\alpha$  et le caractère antioxydant représente un moyen efficace pour le traitement de pathologies liées à une modification du statut redox de la cellule. Cette illustration s'applique notamment à une pathologie comme la maladie d'Alzheimer pour laquelle les radicaux libres jouent un rôle déterminant.

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le statut oxydatif est modifié dans les cellules du cerveau. Les radicaux libres sont ainsi responsables de la peroxydation lipidique et de l'oxydation des protéines ainsi que de celle des acides nucléiques (ADN/ARN). Ces oxydations modifient les propriétés biologiques des biomolécules et conduisent à la dégénérescence neuronale (Butterfield, Drake et al. 2001). NF-kB est connu comme un facteur de transcription sensible au statut redox des cellules. Il est donc fortement impliqué dans la réponse au stress oxydatif puisqu'il permet l'activation de gènes cibles de l'inflammation (Butterfield, Drake et al. 2001). Les composés utilisés dans les compositions selon l'invention présentent donc la propriété originale d'empêcher l'activation de la voie NF-kB à deux niveaux différents, en

inhibant son activation par les radicaux libres (antioxydant) mais également en prévenant son activité transcriptionnelle (agoniste PPAR $\alpha$ ).

Les composés selon l'invention constituent un moyen nouveau pour lutter contre les effets du vieillissement et plus particulièrement contre ceux du photovieillissement UV-induit où les radicaux libres participent activement à la mise en place des désordres qui vont de l'érythème cutané et la formation de rides à des pathologies plus graves comme les cancers cutanés (spino et baso-cellulaire ainsi que le mélanome).

Le métabolisme est responsable de la production de radicaux libres, mais des facteurs environnementaux comme les rayons ionisants, excitants (ultraviolets) ou les médiateurs de l'inflammation (cytokines), les agents chimiothérapeutiques, l'hyperthermie sont de puissants activateurs des espèces radicalaires et engendrent un déséquilibre de la balance redox dans la cellule. Lorsque le stress est sévère, la survie de la cellule dépend alors de sa capacité à s'adapter, à résister au stress et à dégrader les molécules endommagées. Dans le processus de vieillissement, la capacité des cellules à se défendre de manière appropriée à une attaque oxydative est capitale, aussi l'augmentation de la capacité des cellules à résister à ces attaques doit permettre d'apporter une solution pour lutter contre l'apparition des effets du vieillissement et doit favoriser une augmentation de la longévité de l'organisme.

Le rayonnement solaire peut modifier la composition de certaines molécules de l'organisme. Les UVB ont longtemps été considérés comme seuls en cause dans les effets néfastes du soleil sur l'organisme. On sait maintenant que les UVA peuvent avoir un effet néfaste direct mais surtout qu'ils potentialisent l'effet des UVB. Les principales molécules susceptibles d'être modifiées, souvent de façon néfaste mais aussi de façon bénéfique, sont :

- L'ADN, dans lequel il peut se former des dimères de thymine sous l'action des UVB. Bien que l'ADN n'absorbe pas les UVA, ces derniers peuvent causer des dommages du matériel génétique et donc être mutagènes. Une pathologie comme le *Xeroderma pigmentosum*, qui résulte de l'absence ou de l'altération

des mécanismes de réparation de l'ADN, favorise l'apparition de cancers des kératinocytes basaux.

- Les protéines, qui peuvent être modifiées dans leur structure spatiale. De nombreuses protéines peuvent ainsi être inactivées : enzymes, transporteurs, canaux ioniques, protéines du cytosquelette, récepteurs. Ces modifications peuvent être induites par les UVB et les UVA.
- Les lipides, qui peuvent subir une peroxydation par les UVA, cette peroxydation étant proportionnelle au degré d'insaturation des acides gras.

Les protocoles suivants mettent en évidence les propriétés antioxydantes intrinsèques des composés utilisés dans les compositions selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des désordres liés au stress oxydatif.

#### 1. Protection de l'oxydation des LDL par le cuivre :

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

L'oxydation des LDL est une modification importante et joue un rôle prépondérant dans la mise en place et le développement de l'athérosclérose (Jurgens, Hoff et al. 1987). Le protocole suivant permet la mise en évidence des propriétés antioxydantes des composés. Sauf indication contraire, les réactifs proviennent de chez Sigma (St Quentin, France).

Les LDL sont préparés suivant la méthode décrite par Lebeau et al. (Lebeau, Furman et al. 2000).

Les solutions de composés à tester sont préparées à  $10^{-2}$  M dans un tampon bicarbonate (pH = 9) et diluées dans du PBS pour avoir des concentrations finales allant de 0,1 à 100  $\mu$ M pour une concentration totale d'éthanol de 1% (v/v).

Avant l'oxydation, l'EDTA est retiré de la préparation de LDL par dialyse. L'oxydation a ensuite lieu à 30°C en ajoutant 20 µl d'une solution à 16,6 µM de CuSO<sub>4</sub> à 160 µL de LDL (125 µg de protéines/ml) et 20 µl d'une solution du composé à tester. La formation de diènes, l'espèce à observer, se mesure par densité optique à 234 nm dans les échantillons traités avec les composés mais avec ou sans cuivre. La mesure de la densité optique à 234 nm est réalisée toutes les 10 minutes pendant 8 heures à l'aide d'un spectrophotomètre thermostaté (Tecan Ultra 380). Les analyses sont réalisées en triplicata. Nous considérons que les composés ont une activité antioxydante lorsqu'ils induisent un retardement de la lag phase, diminuent la vitesse d'oxydation et la quantité des diènes formés par rapport à l'échantillon témoin. Les inventeurs mettent en évidence que les composés selon l'invention, présentent au moins une des propriétés antioxydantes citées ci dessus ceci indiquant que les composés selon l'invention possèdent un caractère antioxydant intrinsèque. Un exemple de résultats est donné sur les figures 1, 2 et 3 où les propriétés antioxydantes des composés 2 et 5 sont illustrées.

Des exemples de résultats sont donnés sur les figures 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13 et 1-14 où les propriétés antioxydantes des composés 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 29, 31, 33, 35, 37, 38 et 41 selon l'invention sont illustrées.

## 2. Evaluation de la protection conférée par les composés selon l'invention vis-à-vis de la peroxydation lipidique :

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

La mesure de l'oxydation des LDL est réalisée par la méthode des TBARS.

Selon le même principe que celui décrit précédemment, les LDL sont oxydés avec du  $\text{CuSO}_4$  et la peroxydation lipidique est déterminée de la manière suivante :

Les TBARS sont mesurés à l'aide d'une méthode spectrophotométrique. L'hydroperoxydation lipidique est mesurée en utilisant l'oxydation peroxyde-lipide dépendante de l'iodide en iode. Les résultats sont exprimés en nmol de malondialdéhyde (MDA) ou en nmol d'hydroperoxyde/mg de protéines.

Les résultats obtenus précédemment, en mesurant l'inhibition de la formation de diènes conjugués, sont confirmés par les expériences de mesure de peroxydation lipidique des LDL. Les composés selon l'invention protègent également de manière efficace les LDL contre la peroxydation lipidique induite par le cuivre (agent oxydant).



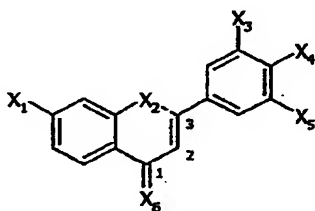
## BIBLIOGRAPHIE

- Braissant, O. and W. Wahli (1998). "Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor- alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development." Endocrinology **139**(6): 2748-54.
- Butterfield, D. A., J. Drake, et al. (2001). "Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide." Trends Mol Med **7**(12): 548-54.
- Desvergne, B. and W. Wahli (1999). "Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism." Endocr Rev **20**(5): 649-88.
- Finkel, T. and N. J. Holbrook (2000). "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing." Nature **408**(6809): 239-47.
- Fruchart, J. C., B. Staels, et al. (2001). "PPARS, metabolic disease and atherosclerosis." Pharmacol Res **44**(5): 345-52.
- Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed, et al. (2001). "Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier." Neuropharmacology **40**(8): 959-75.
- Guerre-Millo, M., P. Gervois, et al. (2000). "Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity." J Biol Chem **275**(22): 16638-42.
- Hourton, D., P. Delerive, et al. (2001). "Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages." Biochem J **354**(Pt 1): 225-32.
- Kliewer, S. A., S. S. Sundseth, et al. (1997). "Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(9): 4318-23.
- Komuves, L. G., K. Hanley, et al. (2000). "Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo." J Invest Dermatol **115**(3): 353-60.
- Lebeau, J., C. Furman, et al. (2000). "Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids." Free Radic Biol Med **29**(9): 900-12.

- Mates, J. M., C. Perez-Gomez, et al. (1999). "Antioxidant enzymes and human diseases." Clin Biochem **32**(8): 595-603.
- Morliere, P., A. Moysan, et al. (1991). "UVA-induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts." Biochim Biophys Acta **1084**(3): 261-8.
- Neve, B. P., J. C. Fruchart, et al. (2000). "Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis." Biochem Pharmacol **60**(8): 1245-50.
- Ram VJ (2003). "Therapeutic role of peroxisome proliferator-activated receptors in obesity, diabetes and inflammation. Prog Drug Res. **60**: 93-132. Review
- Raspe, E., L. Madsen, et al. (1999). "Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation." J Lipid Res **40**(11): 2099-110.
- Staels, B. and J. Auwerx (1998). "Regulation of apo A-I gene expression by fibrates." Atherosclerosis **137 Suppl**: S19-23.

## REVENDICATIONS

1- Composition destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central, comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués de formule (I) suivante :



dans laquelle :

15 X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1,

20 X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement alkyloxy non substitué ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one,

25 X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3,

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5,

- 5 X6 est un atome d'oxygène ou un atome d'azote, dans le cas où X6 est un atome d'azote, il porte un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy,

- 10 R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessous,

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

- 15 avec au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, et

- 20 avec au moins un des groupements R1, R3, R4 ou R5 présent sous la forme d'un radical alkyle portant au moins un substituant du groupe 1 ou 2, ledit radical alkyle étant lié directement au cycle ou étant associé à un groupement G selon la formule -GR,

- 25 les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule : -COOR<sub>6</sub> et les groupements carbamoyle de formule : -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique (SO<sub>3</sub>H) et les groupements sulfonamide de formule : -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

- 30 avec R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par au moins un groupe de type 1 ou 2,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-$   
5  $CR_8R_9-COOR_{10}$ , avec  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2 (comprenant un ou deux atomes de carbone), et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7,
- $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_1$  représente  
10 un atome d'halogène ou un radical R1 ou  $-G1R1$ , où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-$   
 $CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$ , avec  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et  $R_{10}$  représente un atome  
15 d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7 (comprenant de un à sept atomes de carbone), et
- $X_2$  représente un atome d'hydrogène et  $X_1$  représente  $-G1R1$  où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente  $CH_2COOH$ ,

20 leurs isomères optiques et géométriques, leurs racémates, leurs tautomères, leurs sels, leurs hydrates et leurs mélanges.

2- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés peuvent correspondre à la conformation cis, trans ou leur mélange.

25 3- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'aucun des groupements  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  ne représente un atome d'hydrogène.

30 4- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'un ou deux des groupements  $X_3$ ,  $X_4$  et  $X_5$  représente un atome d'hydrogène et  $X_1$  est un groupement alkyle non substitué.

5- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et X2 est groupement thionitroso ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one.

6- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome de soufre.

7- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme -G-R dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par un substituant du groupe 1 dans lequel R6 n'est pas un atome d'hydrogène.

8- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par une sulfonamide telle que définie à la revendication 1.

9- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4, G4 et R4 étant tels que définis dans la revendication 1.

10- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio.

5

11- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 et X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio, G4 et R4 étant tels que définis à la revendication 1.

10

12- Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G1 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

15

13- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X1 est un groupement -G1-R1.

20

14- Composition selon l'une des revendications précédentes 1-12, caractérisée en ce que X1 est un groupement -G1-R1 dans lequel G1 est un atome d'oxygène.

25

15- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G1 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis à la revendication 1.

30

16- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G3 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

17- Composition selon l'une des revendications précédentes 1-15, caractérisée en ce que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G3 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis à la revendication 1.

18- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G4 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

19- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 est un groupement -G4-R4.

20- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène.

21- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène, et X3 ou X5 représente respectivement R3 ou G3R3, d'une part, et R5 ou G5R5, d'autre part, avec R3 ou R5 étant des groupements alkyles portant un substituant du groupe 1.

22- Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement



répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2.

23- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
5 caractérisée en ce que X1 représente un halogène.

24- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un  
groupement alkyle de C1 à C4 substitué ou non par au moins un groupement  
10 faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

25- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un  
groupement alkyle de C1 à C3 substitué ou non par au moins un groupement  
15 faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

26- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un  
groupement alkyle de C5 à C24 substitué ou non par au moins un groupement  
20 faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

27- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un  
groupement alkyle de C4 à C24 substitué ou non par au moins un groupement  
25 faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

28- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X6 représente un atome d'oxygène.

30 29- Composition selon l'une des revendications précédentes,  
caractérisée en ce que X1, X3, X4 ou X5 représente  $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$ .

30- Composition selon l'une des revendications précédentes 1 à 28, caractérisée en ce que X1, X3, X4 ou X5 représente SC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOR<sub>6</sub>.

31- Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé est choisi parmi le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthoxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthoxy]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-

[3,5-diméthoxy-4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxy phényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-isopropoxy-carbonyl diméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthyl méthoxyphényl]-3-[3,5-di-méthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-carboxydiméthylméthoxyphényl]-2-prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]-2-propen-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-mercapto-4-méthoxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-mercapto-4-méthoxyphényl]-3-[4-isopropoxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-dibromo-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one,

- le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-  
èn-1-one,  
le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-  
2-èn-1-one,  
5 le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-  
2-èn-1-one  
le 1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-  
one  
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
10 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
15 èn-1-one  
le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-  
èn-1-one  
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-  
20 èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-  
2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one  
25 le 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[2-hydroxy-4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one  
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
30 tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

- le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- 5 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- 10 le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one
- 15 le 2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one
- le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- 20 le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- 25 le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
- 30 le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one.

32. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 31, caractérisée en ce que la pathologie liée à l'inflammation est choisie parmi l'athérosclérose, une allergie, l'asthme, l'eczéma, le psoriasis et les démangeaisons.

5

33. Composition selon l'une des revendications 1 à 31, caractérisée en ce que la pathologie liée à la neurodégénérescence est la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

10

34. Composition selon l'une des revendications 1 à 31, caractérisée en ce que la pathologie liée aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique est choisie parmi le diabète, l'athérosclérose et l'obésité.

15

35. Composition selon l'une des revendications 1 à 31, caractérisée en ce que la pathologie liée à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire est choisie parmi la carcinogenèse, le psoriasis et l'athérosclérose.

20

36. Utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie à la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une pathologie liée à l'inflammation, à la neurodégénérescence, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central et plus particulièrement d'une ou plusieurs allergies, de l'asthme, de l'eczéma, du psoriasis, des démangeaisons, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson ou de la carcinogenèse, les composés de formule (I) pouvant éventuellement inclure ceux de formule (I) dans laquelle :

25

-  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement de formule  $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$ , avec  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2 (comprenant un ou deux atomes de carbone), et  $R_{10}$

30

représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, ou

- $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_5$  représentent simultanément un atome d'hydrogène,  $X_1$  représente un atome d'halogène ou un radical  $R_1$  ou  $-G_1R_1$ , où  $R_1$  représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et  $G_1$  représente un atome d'oxygène,  $X_6$  représente un atome d'oxygène et  $X_4$  représente un groupement
- 5 de formule  $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$ , avec  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7.

37. Utilisation d'un composé de formule (I) telle que définie à la
- 10 revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prophylaxie d'une pathologie liée à la neurodégénérescence, aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, à la prolifération et/ou à la différenciation cellulaire et/ou au vieillissement cutané ou du système nerveux central, les composés de formule
- 15 (I) pouvant éventuellement inclure ceux de formule (I) dans laquelle  $X_2$  représente un atome d'hydrogène et  $X_1$  représente  $-G_1R_1$  où  $G_1$  représente un atome d'oxygène et  $R_1$  représente  $CH_2COOH$ .

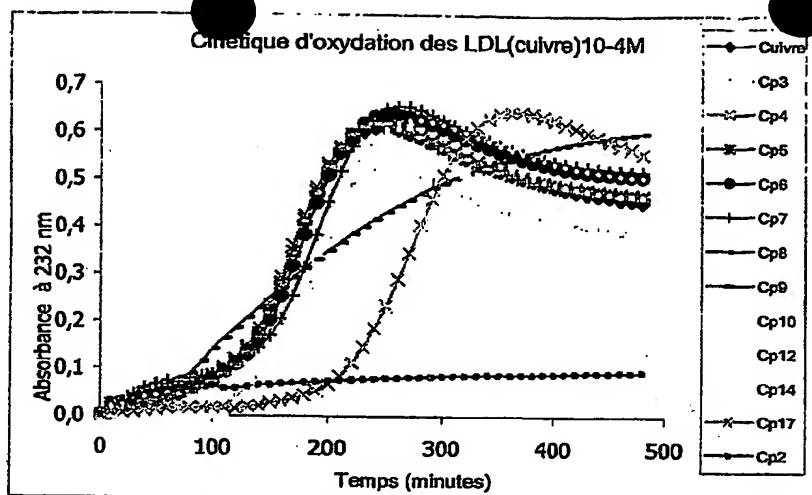


Figure : 1-1

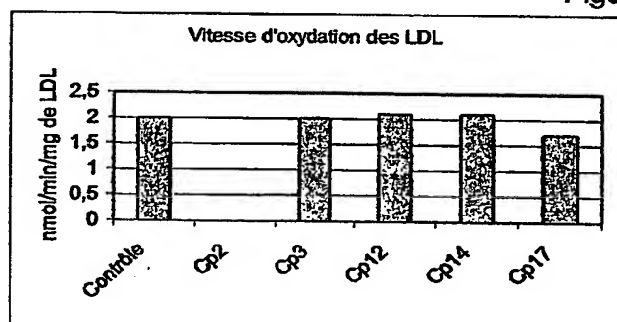


Figure : 1-2

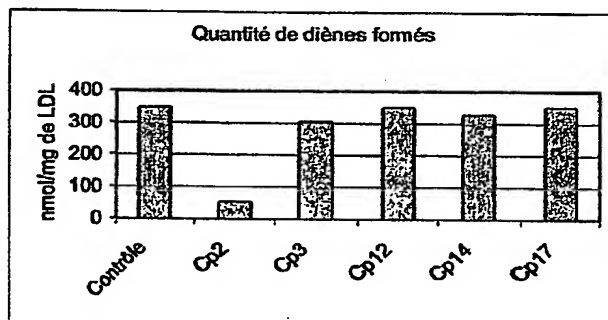


Figure : 1-3

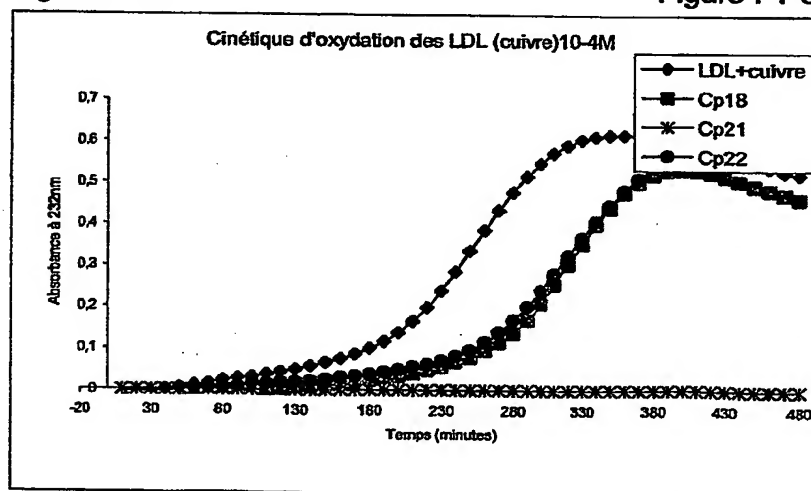


Figure : 1-4



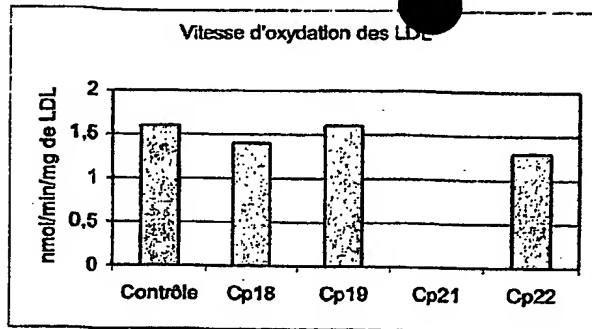


Figure : 1-5

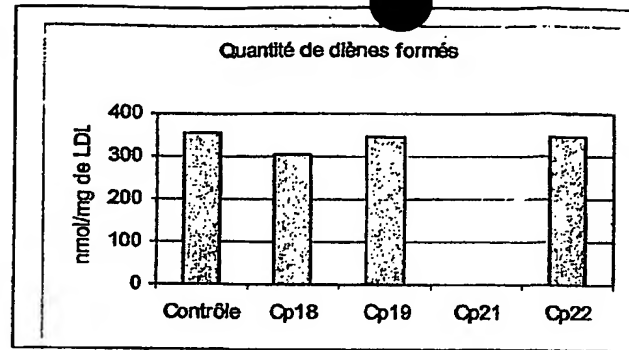


Figure : 1-6

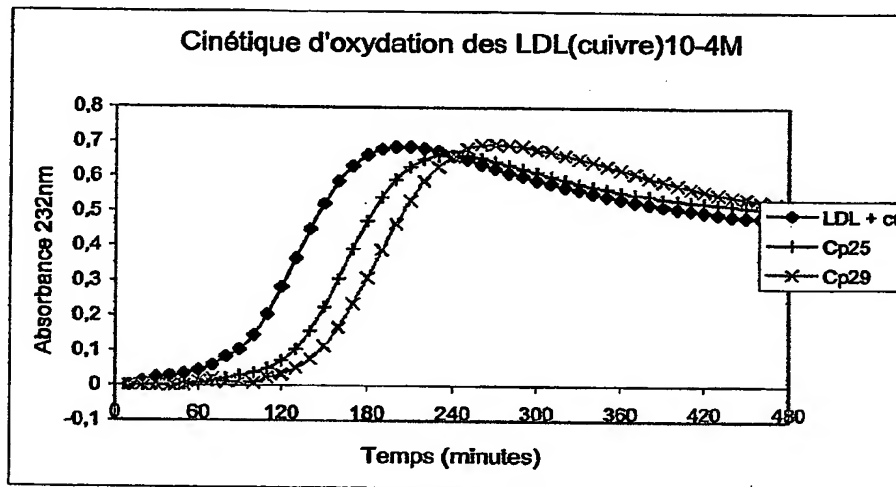


Figure : 1-7

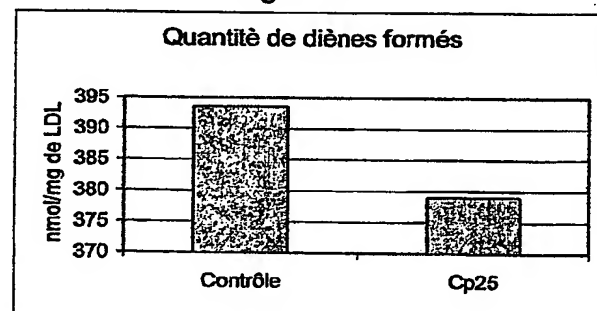


Figure : 1-8

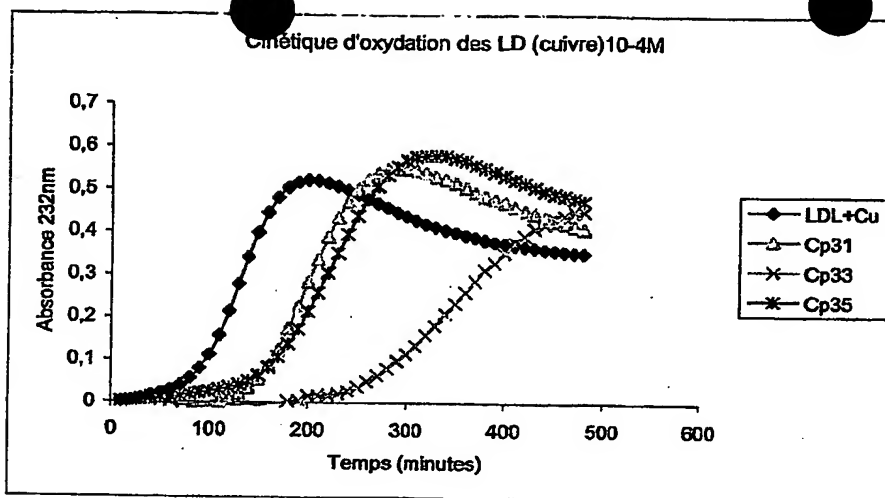


Figure : 1-9

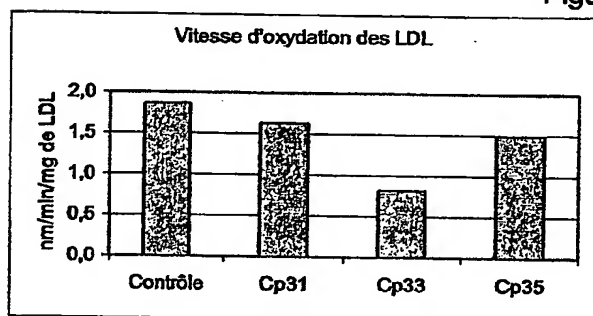


Figure : 1-10

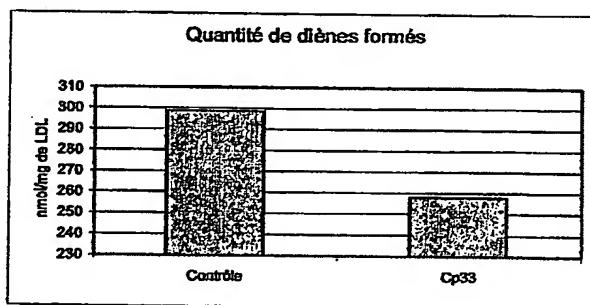


Figure : 1-11

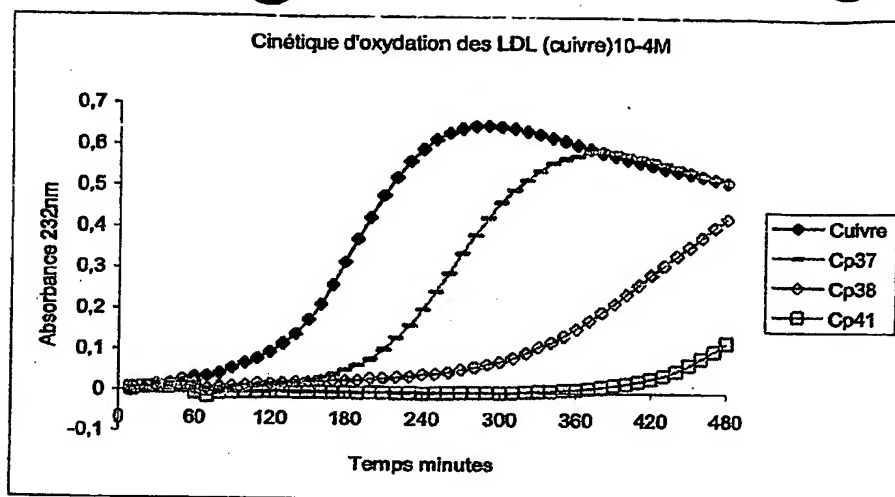


Figure : 1-12

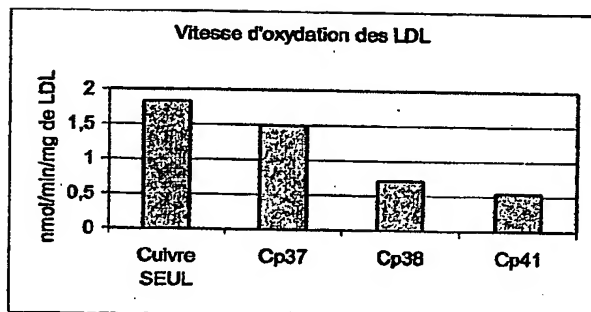


Figure : 1-13

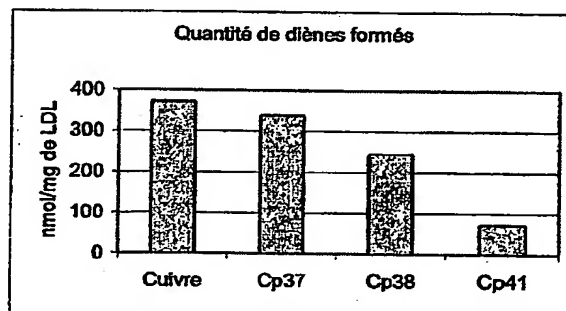


Figure : 1-14

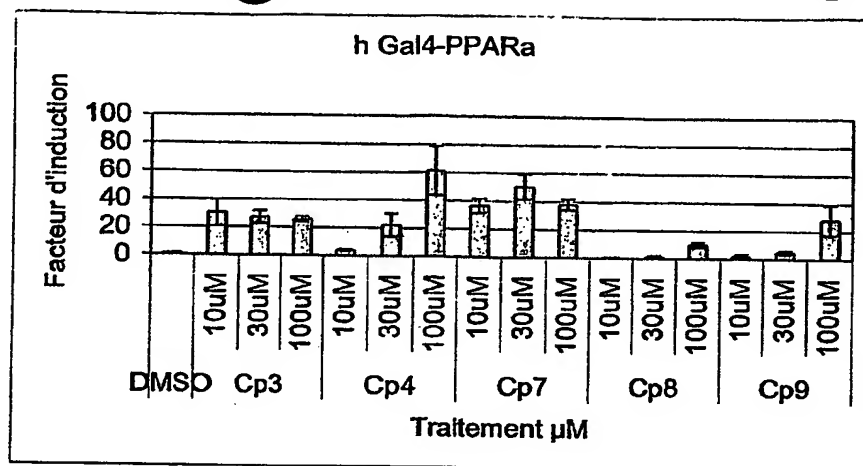


Figure : 2-1

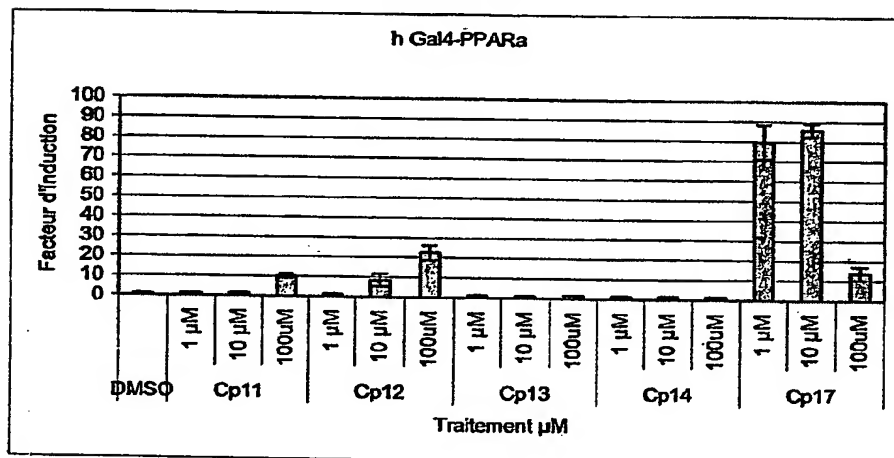


Figure : 2-2

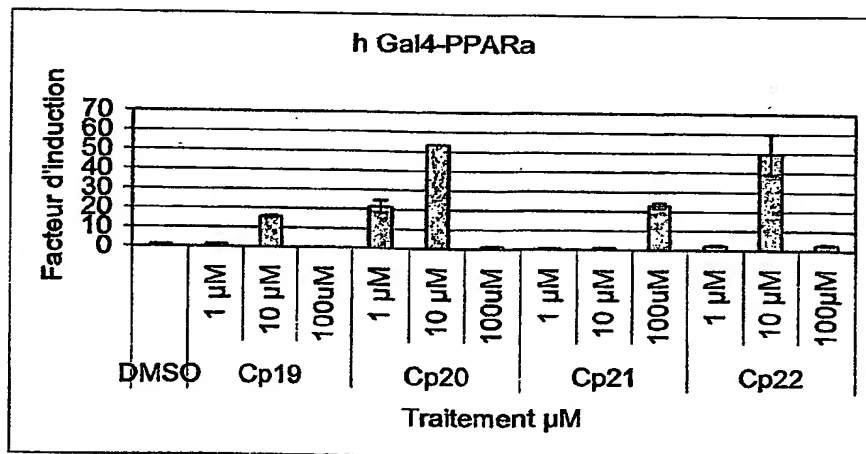


Figure : 2-3

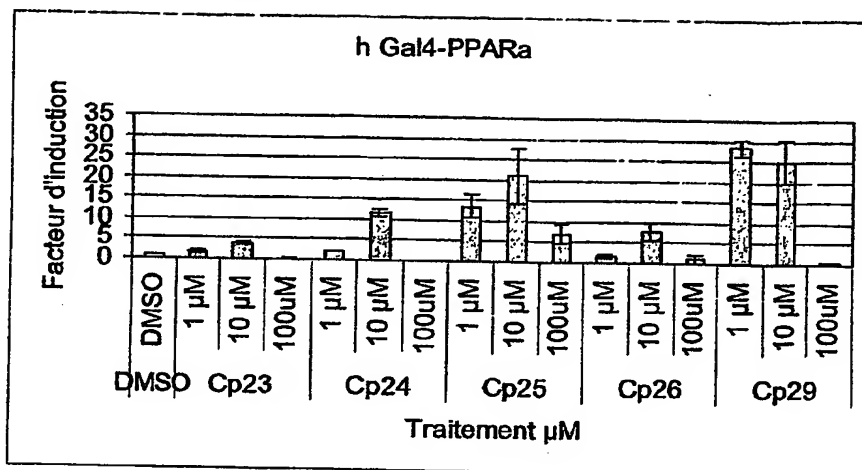


Figure : 2-4

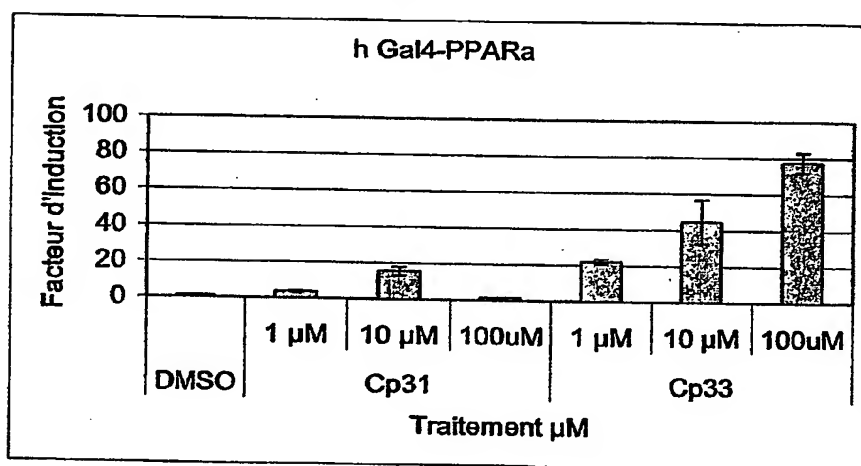


Figure : 2-5

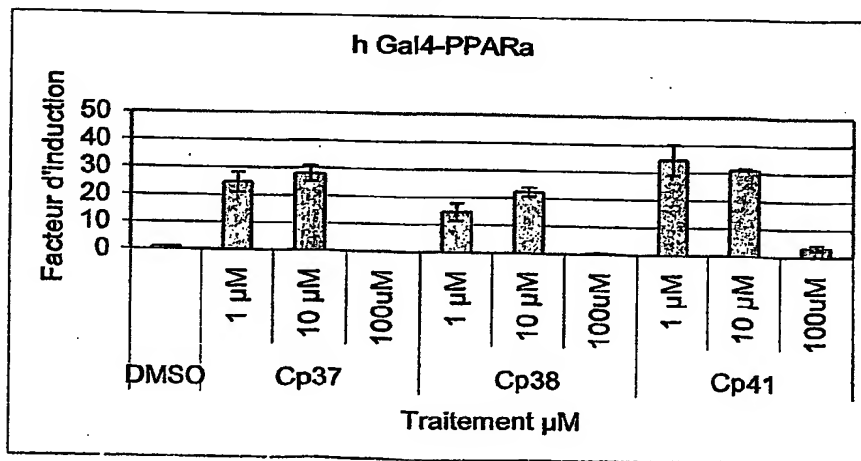


Figure 2-6

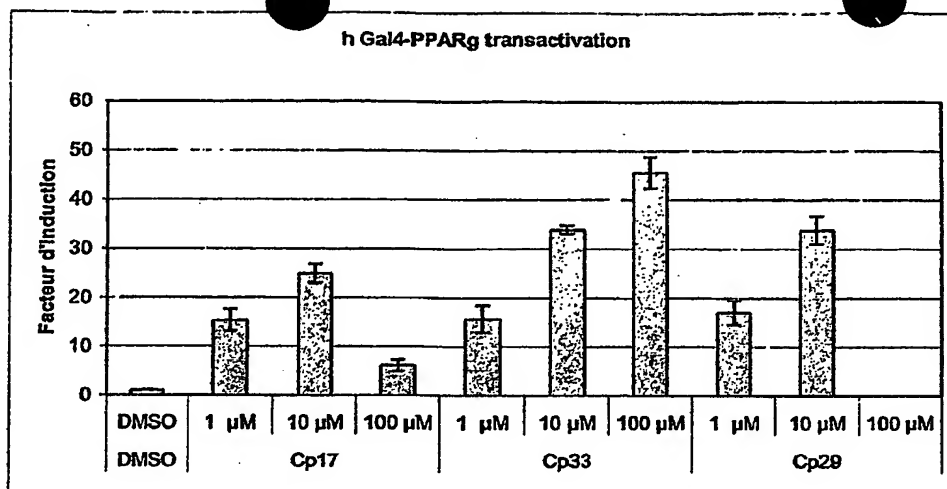


Figure 2-7

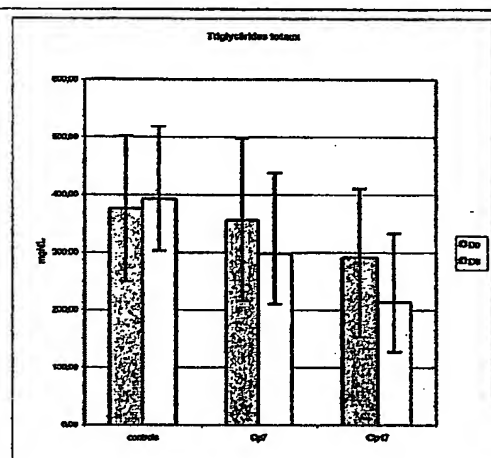


Figure : 3-1

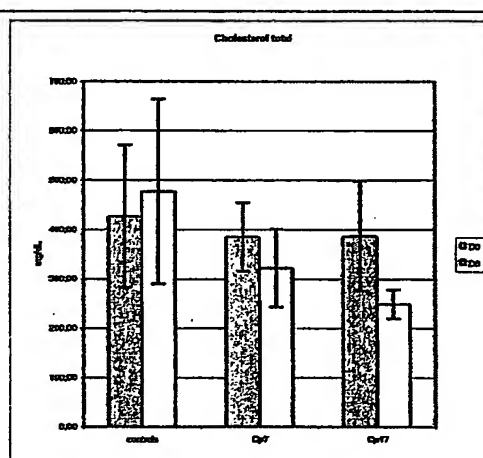


Figure : 3-2

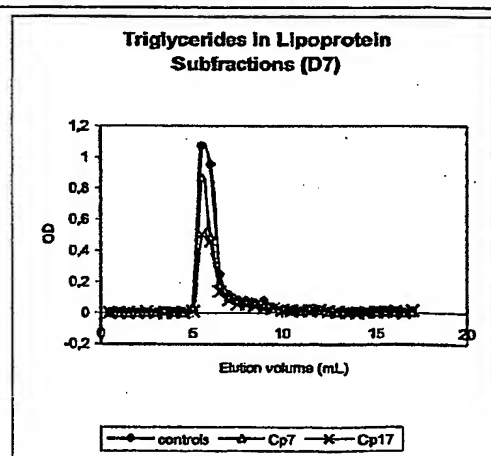


Figure : 3-3

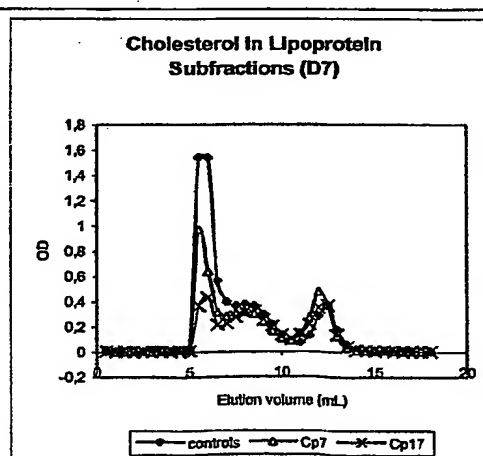


Figure : 3-4

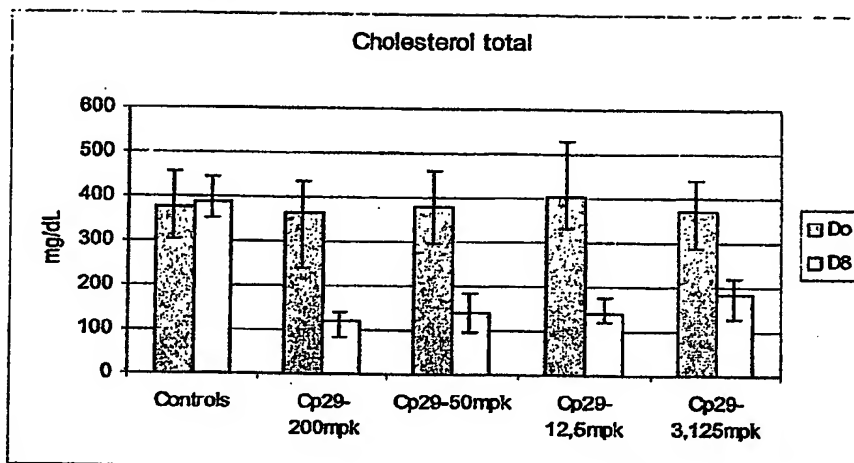


Figure : 3-5

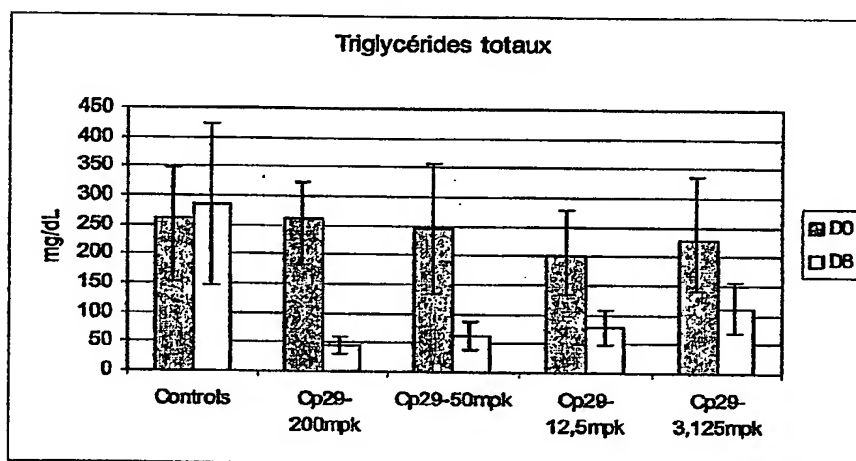


Figure : 3-6

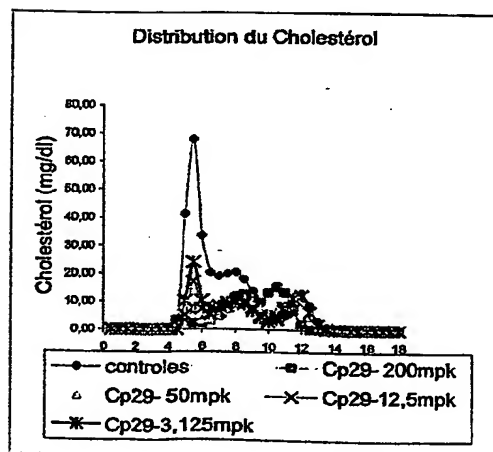


Figure : 3-7

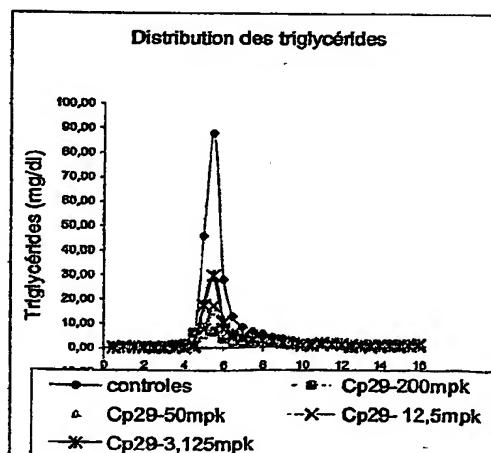


Figure :3-8

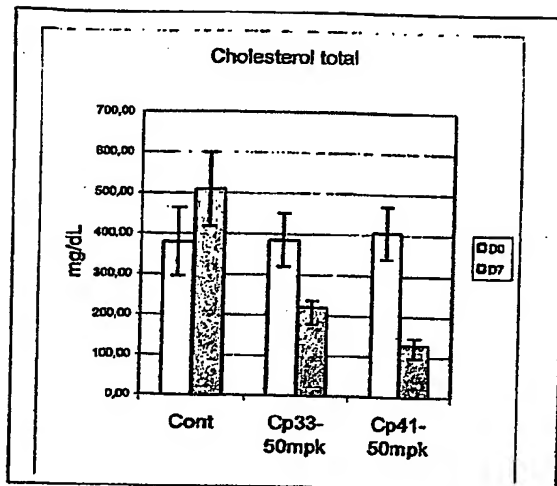


Figure : 3-9

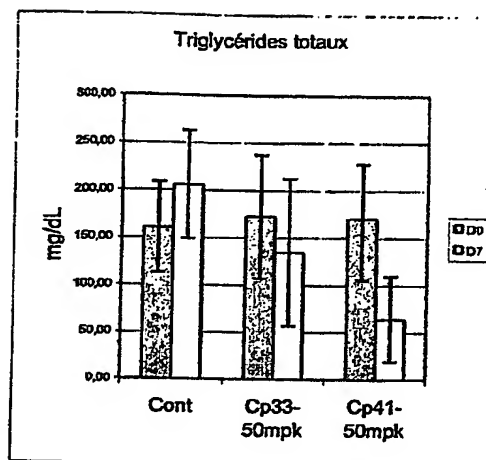


Figure : 3-10

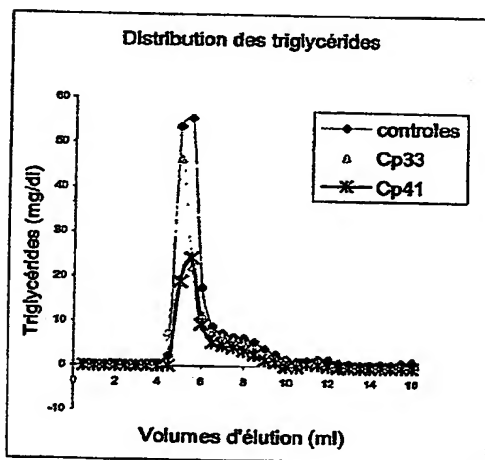


Figure : 3-11

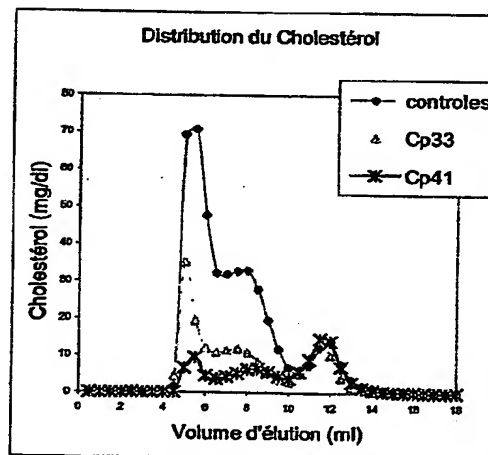


Figure : 3-12



05 JAN 2005

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 janvier 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/005243 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**C07C 51/00**, 67/00, 59/90, 59/88, 59/84, 69/712, 69/67,  
251/48, 323/63, 281/00, 323/09, C07D 311/30, A61K  
31/192, 31/216, A61P 25/16, 25/28, 35/00, 37/08, 9/10,  
3/04, 3/08, 17/04, 17/06, 17/00, 11/06, A61K 31:194)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002128

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2003 (08.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/08570 8 juillet 2002 (08.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GEN-  
FIT [FR/FR]; Parc Eurasanté, Lille Métropole, 885, Av-  
enue Eugène Avinée, F-59120 Loos (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NAJIB,  
Jamila [FR/FR]; 185, rue Clémenceau, F-59211 Santes  
(FR). CAUMONT-BERTRAND, Karine [FR/FR]; 39,  
rue du pont rouge, F-59236 Frelinghien (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker  
et Associes, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 22 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION BASED ON SUBSTITUTED 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE DERIVATIVES

(54) Titre : COMPOSITION A BASE DE DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-ONE SUBSTITUTES

(57) Abstract: The invention concerns compositions comprising substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives designed for therapeutic use. The inventive compositions are useful in particular for preventing or treating cardiovascular diseases, syndrome X, restenosis, diabetes, obesity, hypertension, inflammatory diseases, cancers or neoplasms (benign or malignant tumors), neurodegenerative, dermatological diseases and disorders related to oxidative stress and for example skin ageing, in particular in the field of cosmetics (occurrence of wrinkles and the like).

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions comprenant des dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués destinées à un usage thérapeutique. Les compositions de l'invention sont utilisables notamment pour prévenir ou traiter les maladies cardiovasculaires, le syndrome X, la resténose, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les cancers ou néoplasmes (tumeurs bénignes ou malignes), les maladies neurodégénératives, dermatologiques et les désordres liés au stress oxydatif, pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement en général et par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

WO 2004/005243 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/2128

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C51/00 C07C67/00 C07C59/90 C07C59/88 C07C59/84  
C07C69/712 C07C69/67 C07C251/48 C07C323/63 C07C281/00  
C07C323/09 C07D311/30 A61K31/192 A61K31/216 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 656 305 A (VANSTONE ANTHONY E ET AL) 7 April 1987 (1987-04-07)  page 1 -page 5 ---	1,2, 9-15, 18-23, 25,26, 28,32,36
X	FR 2 383 157 A (BIOREX LABORATORIES LTD) 6 October 1978 (1978-10-06)  the whole document ----- -/--	1,2, 9-15, 18-23, 25,26, 28,31, 32,36

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 February 2004

Date of mailing of the International search report

12/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01128

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P25/28 A61P35/00 A61P37/08 A61P9/10 A61P3/04  
A61P3/08 A61P17/04 A61P17/06 A61P17/00 A61P11/06  
//A61K31/194

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIBATA S: "ANTI-TUMORIGENIC CHALCONES" STEM CELLS, ALPHAMED PRESS, DAYTON, OH, US, vol. 12, 1994, pages 44-52, XP002949260 ISSN: 1066-5099 * le document en entier, surtout page 46 Tableau I composés 7 et 17 *	1,2,6,7, 12-14, 18-21, 25,28, 35-37
A	DIMMOCK J R ET AL: "BIOACTIVITIES OF CHALCONES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 12, 1999, pages 1125-1149, XP000917367 ISSN: 0929-8673 the whole document --- -/--	1,2,6, 9-11,13, 14, 18-20, 25,27, 28,35-37



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 0128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 276 058 A (SATO TOSHIO ET AL) 4 January 1994 (1994-01-04) the whole document	1-32, 36, 37
A	WO 00 23073 A (KOREA INST SCIENCE TECHNOLOGY) 27 April 2000 (2000-04-27) page 1 page 4 page 11 -page 14	1-32, 34-37
A	LEBEAU J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, XX, vol. 29, no. 9, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 900-912, XP001149406 ISSN: 0891-5849 the whole document	1-3, 9-11, 13, 14, 19, 20, 25, 28, 31, 32, 34-37
A	MUKHERJEE S ET AL: "SYNTHETIC AND BIOLOGICAL ACTIVITY EVALUATION STUDIES ON NOVEL 1,3-DIARYLPROPENONES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, no. 2, 2001, pages 337-345, XP001149402 ISSN: 0968-0896 the whole document	1-3, 9-11, 13, 14, 19, 20, 27, 28, 31, 35-37
A	RAJAKUMAR D V ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHENYL STYRYL KETONES" FREE RADICAL RESEARCH,, YVERDON, CH, vol. 22, no. 4, 1995, pages 309-317, XP008014946 ISSN: 1071-5762 * le document en entier, plus particulièrement page 309 alinéas 1-3, page 310 Figure 1C et page 316 *	1, 2, 9-11, 19, 20, 24, 28, 31-37
A	ARTY I S ET AL: "Synthesis of benzylideneacetophenones and their inhibition of lipid peroxidation" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000 FRANCE, vol. 35, no. 4, 2000, pages 449-457, XP004330428 ISSN: 0223-5234 the whole document	1-4, 9-11, 13, 14, 19, 20, 23-25, 28, 31

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HALLIWELL B: "Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke?" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA. SUPPLEMENTUM. DENMARK 1989, vol. 126, 1989, pages 23-33, XP008015255 ISSN: 0065-1427 the whole document	33
A	SOGAWA S ET AL: "3,4-DIHYDROXYCHALCONES AS POTENT 5-LIPOXYGENASE AND CYCLOOXYGENASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 24, 1993, pages 3904-3909, XP002951489 ISSN: 0022-2623 the whole document	1,2, 9-11,13, 14,19, 20,23, 28,32, 35,36
A	NAKAMURA C ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF FLUORINATED CHALCONE DERIVATIVES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 10, no. 3, March 2002 (2002-03), pages 699-706, XP001149403 ISSN: 0968-0896 the whole document	1,2, 9-11,13, 14,19, 20,28, 32,35,36
A	CALLISTE C-A ET AL: "CHALCONES: STRUCTURAL REQUIREMENTS FOR ANTIOXIDANT, ESTROGENIC AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITIES" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, vol. 21, no. 6A, 2001, pages 3949-3956, XP008014947 ISSN: 0250-7005 the whole document	1,2, 9-11, 35-37
A	FURMAN C ET AL: "DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS PROTECT ENDOTHELIAL CELLS AGAINST OXIDIZED LDL-INDUCED CYTOTOXICITY" JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 5, 2001, pages 270-278, XP008014948 ISSN: 1099-0461 the whole document	1-3,5, 9-11,13, 14,19, 20,25, 28,31, 32,34-37

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 2128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SOON SUNG LIM ET AL: "SYNTHESIS OF FLAVONOIDS AND THEIR EFFECTS ON ALDOSE REDUCTASE AND SORBITOL ACCUMULATION IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RAT TISSUES"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, vol. 53, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 653-668, XP008014945 ISSN: 0022-3573 the whole document</p>	<p>1,2,5, 9-11,13, 14, 19-25, 28,34,37</p>
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 415 (C-1233), 4 August 1994 (1994-08-04) &amp; JP 06 122623 A (MINOFUAGEN SEIYAKU HONPO:GOUSHI), 6 May 1994 (1994-05-06) abstract</p>	<p>1,2,4,9, 13,24, 28,35-37</p>
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15 June 1988 (1988-06-15) &amp; JP 63 010720 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 18 January 1988 (1988-01-18) abstract -&amp; DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 110:88620 XP002236039 abstract</p>	<p>1,2, 9-11,13, 14,19, 20,28, 31,32,36</p>
A	<p>HARAGUCHI H ET AL: "ANTIOXIDATIVE AND SUPEROXIDE SCAVENGING ACTIVITIES OF RETROCHALCONES IN GLYCYRRHIZA INFLATA" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 339-347, XP001149404 ISSN: 0968-0896 the whole document</p>	<p>1,2,9, 13,14, 19,20, 28,32, 34-37</p>

-/--

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STTN            Database accession no. 105:126832            XP002236041            abstract            &amp; OGANESYAN ET AL.: "Study od            structure-activity (SA) interrelations in            the flavonoid series. I. Synthesis of            chalcone derivatives and quantitative SA            analysis"            KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL,            vol. 20, no. 6, 1986, pages 696-702,</p>	<p>1-3,            9-11,13,            14,19,            20,28,34</p>
X	<p>WO 01 98291 A (HOONG LEE K ;NI LIMING            (US); MENG CHARLES Q (US); ATHEROGENICS            INC) 27 December 2001 (2001-12-27)</p> <p>page 1 -page 7, line 9            page 13 -page 43</p>	<p>1-6,            9-14,16,            18-21,            23-30,            32,34-37</p>
X	<p>DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)            16 February 1995 (1995-02-16)</p> <p>page 2, line 1 - line 54            page 3 lignes 3,4,13,14            page 4 ligne 3 et Formules Ib1 et Ib2            ppage 8 composés 33-36            page 9 composé 58</p>	<p>1-4,            9-14,16,            18-20,            23-28</p>
X	<p>US 3 558 612 A (ILAVSKY JANET E ET AL)            26 January 1971 (1971-01-26)</p> <p>column 1, line 16            colonne 1 lignes 40-49 et ligne 70            colonne 2 lignes 3, 6-8            column 4, line 1</p>	<p>1,2,4,            9-11,13,            14,            18-20,            23,24,            27,28</p>
X	<p>EP 0 947 511 A (HOFFMANN LA ROCHE)            6 October 1999 (1999-10-06)</p> <p>page 3 -page 4            page 10; example 1            claims 2,3</p>	<p>1,2,4,            9-14,16,            18-20,            23-29,            35-37</p>

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  Y A	US 3 994 955 A (SPRENGER DECEASED WILLIAM K) 30 November 1976 (1976-11-30)  the whole document	1,2,4,7, 9,13,14, 18-20, 23-29, 36,37 31 32,34,35
X	HSU K-K ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF SUBSTITUTED FLAVONIDS. (I)" TAIWAN KEXUE - FORMOSAN SCIENCE, TAIPEI, TW, vol. 27, no. 1/2, 1973, pages 23-26, XP002037232 ISSN: 0015-7791 the whole document	1,2,5, 9-14,19, 20,23, 25,28
X	SZAJDA M ET AL: "New alkoxy carbonylalkyloxychalcones and their alpha, beta-dibromo derivatives of potential antimicrobial activity." DIE PHARMAZIE. GERMANY, EAST MAR 1989, vol. 44, no. 3, March 1989 (1989-03), pages 190-191, XP002271328 ISSN: 0031-7144 le document en entier, surtout page 190 colonne de gauche composés 1-6	1,2,7,9, 16, 18-20,28
A	STOLL R ET AL: "Chalcone derivatives antagonize interactions between the human oncoprotein MDM2 and p53" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, PA, US, vol. 40, no. 2, 16 January 2001 (2001-01-16), pages 336-344, XP002262903 ISSN: 0006-2960 page 337 chalcones A-C, surtout C; Figure 3; page 340 colonne de droite paragraphe 2.	1,2,9, 18-20, 23,28, 31,35-37
A	US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 June 1996 (1996-06-04) the whole document	1-37
E	FR 2 841 900 A (GENFIT S A) 9 January 2004 (2004-01-09) the whole document	1-37

-/--



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 2128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 86:55125 XP002271329</p> <p>abstract &amp; SHI ET AL.: "Synthesis of ethyl flavone (or chalcone) oxyisobutyrate and its derivatives as antilipemic agents" TAIWAN YAOXUE ZAZHI, vol. 27, no. 1-2, 1975, pages 12-16,</p>	<p>1,2,4,5, 7,9, 12-14, 19,20, 23-25, 28,29, 36,37</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 69:26935 XP002271330</p> <p>abstract &amp; PALANOWSKI ET AL.: "Synthesis of potential vasoactive compounds. I. phenylacrylophenone derivatives" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA (ENGLISH TRANSLATION), vol. 24, no. 6, 1967, pages 567-574, voir les termes et RNs indexés, ainsi que leurs structures reconstituées.</p>	<p>1,2,9, 12-14, 19,20, 25,28</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 91:20114 XP002271331</p> <p>abstract &amp; JP 54 019947 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.) 15 February 1979 (1979-02-15)</p> <p>--- -/--</p>	<p>1,2, 9-14, 18-20, 27,28</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/F 8/02128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  retrieved from STN  Database accession no. 100:51185  XP002271332  abstract  &amp; SAFAK ET AL.: "Chalcones. II. Synthesis  of some chalcone derivatives and their  antifungal activity against Candida  albicans"  FABAD FARMASOTIK BILIMLER DERGISI,  vol. 8, no. 2, 1983, pages 80-88,</p>	<p>1,2,7,9,  13,14,  18-20,  23-25,28</p>
Y A	<p>voir les termes et RNs indexés, ainsi que  leurs structures reconstituées.</p> <p>---</p>	<p>31  29</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  retrieved from STN  Database accession no. 120:77943  XP002271333  abstract  &amp; JP 05 255655 A (KANEBO LTD)  5 October 1993 (1993-10-05)  voir les termes et RNs indexés, ainsi que  leurs structures reconstituées.</p> <p>---</p>	<p>1-3,7,  9-14,19,  20,25,  27,28</p>
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  retrieved from STN  Database accession no. 111:7099  XP002271334  abstract  &amp; SUN, JINQIN ET AL.: "Stuides on  flavonoids. VIII. Synthesis of  7-substituted flavones and  2',4-dihydroxy-3-methoxy -4'-substituted  chalcones"  GAODENG XUEXIAO HUAXUE XUEBAO,  vol. 9, no. 8, 1988, pages 853-855,</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	<p>1,2,5,7,  9-14,19,  20,25,28</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 02128

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 111:173482 XP002271335 abstract &amp; SZAJDA ET AL.: "Carbon-13 NMR study of o-, m- and p-(alkoxycarbonyl)alkoxy! chalcones and their alpha, beta-dibromo derivatives" MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY, vol. 27, no. 4, 1989, pages 399-402,</p>	<p>1,2,7,9, 16, 18-20, 28,31</p>

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see supplementary sheet following Informations PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ISR FR 03/02128

Continuation of Box I.2

### Claim 8

The present claims 1-30 and 32-37 relate to a very wide variety of compounds. In fact, the claims contain so many possible options, variables, possible permutations, requirements and disclaimers, and the resulting lack of clarity and conciseness (PCT Article 6) is so great, that a meaningful search of the entire subject matter of the claims is impossible.

Moreover, support (PCT Article 6) and/or disclosure (PCT Article 5) can be found for only a very limited number of the compounds claimed.

Therefore, the search has been restricted to the parts of the application that appear to be clear, precise, sufficiently described and supported, i.e. only the compounds of claim 31 (which are identical to the ones described on pages 15-24) and compounds 1-42 on pages 57-82.

It should therefore be noted that the compounds having alkyl sulphonamide substituents (claim 8) or -(G1, optional)-(alkyl)-"group 2" substituents (claim 15) have not been searched since they are not supported by an example.

Furthermore, the present search has revealed a number of documents that are also relevant to the part of the application that has already been claimed in priority document FR0208570, since the previous search based on this priority was also incomplete owing to a lack of clarity and conciseness.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01128

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4656305	A	07-04-1987	DE 3537207 A1 FR 2572070 A1 GB 2165841 A ,B IT 1185828 B JP 61100547 A US RE33109 E	30-04-1986 25-04-1986 23-04-1986 18-11-1987 19-05-1986 07-11-1989
FR 2383157	A	06-10-1978	GB 1566497 A AU 520288 B2 BE 864692 A1 DE 2810253 A1 ES 467961 A1 FR 2383157 A1 IT 1113112 B JP 1001456 B JP 1630820 C JP 53116356 A US 4190671 A ZA 7800952 A AU 3455278 A	30-04-1980 21-01-1982 03-07-1978 21-09-1978 01-09-1979 06-10-1978 20-01-1986 11-01-1989 26-12-1991 11-10-1978 26-02-1980 31-01-1979 04-10-1979
US 5276058	A	04-01-1994	EP 0629602 A1 DE 69313839 D1 DE 69313839 T2	21-12-1994 16-10-1997 19-02-1998
WO 0023073	A	27-04-2000	US 6133241 A WO 0023073 A1 CA 2346325 A1 EP 1123096 A1 JP 2003501343 T	17-10-2000 27-04-2000 27-04-2000 16-08-2001 14-01-2003
JP 06122623	A	06-05-1994	NONE	
JP 63010720	A	18-01-1988	NONE	
WO 0198291	A	27-12-2001	AU 6861001 A BR 0111889 A CA 2413878 A1 CN 1447804 T EP 1330448 A2 JP 2004501147 T WO 0198291 A2 US 6608101 B1	02-01-2002 24-06-2003 27-12-2001 08-10-2003 30-07-2003 15-01-2004 27-12-2001 19-08-2003
DE 4327365	A	16-02-1995	DE 4327365 A1 AU 7653394 A CA 2169187 A1 WO 9505358 A1 EP 0712388 A1 JP 9501670 T	16-02-1995 14-03-1995 23-02-1995 23-02-1995 22-05-1996 18-02-1997
US 3558612	A	26-01-1971	NONE	
EP 0947511	A	06-10-1999	EP 0947511 A1 AU 2250299 A BR 9901208 A CA 2267047 A1 CN 1232028 A	06-10-1999 14-10-1999 25-04-2000 30-09-1999 20-10-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 02/2128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0947511	A	EP 0947494 A1 HR 990093 A1 HU 9900804 A2 ID 22335 A JP 2000063340 A NO 991526 A NZ 334874 A PL 332273 A1 SG 81972 A1 TR 9900719 A2 ZA 9902407 A	06-10-1999 29-02-2000 29-11-1999 30-09-1999 29-02-2000 01-10-1999 25-08-2000 11-10-1999 24-07-2001 21-10-1999 30-09-1999
US 3994955	A	30-11-1976	NONE
US 5523302	A	04-06-1996	US 5739163 A 14-04-1998
FR 2841900	A	09-01-2004	FR 2841900 A1 09-01-2004 WO 2004005233 A1 15-01-2004
JP 54019947	A	15-02-1979	JP 1350815 C 28-11-1986 JP 61015058 B 22-04-1986
JP 5255655	A	05-10-1993	NONE

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 0128

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C51/00 C07C67/00 C07C59/90 C07C59/88 C07C59/84  
C07C69/712 C07C69/67 C07C251/48 C07C323/63 C07C281/00  
C07C323/09 C07D311/30 A61K31/192 A61K31/216 A61P25/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 656 305 A (VANSTONE ANTHONY E ET AL) 7 avril 1987 (1987-04-07)  page 1 -page 5 ---	1,2, 9-15, 18-23, 25,26, 28,32,36
X	FR 2 383 157 A (BIOREX LABORATORIES LTD) 6 octobre 1978 (1978-10-06)  le document en entier ---  -/--	1,2, 9-15, 18-23, 25,26, 28,31, 32,36

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 01/128

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61P25/28 A61P35/00 A61P37/08 A61P9/10 A61P3/04  
A61P3/08 A61P17/04 A61P17/06 A61P17/00 A61P11/06  
//A61K31/194

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SHIBATA S: "ANTI-TUMORIGENIC CHALCONES" STEM CELLS, ALPHAMED PRESS, DAYTON, OH, US, vol. 12, 1994, pages 44-52, XP002949260 ISSN: 1066-5099 * le document en entier, surtout page 46 Tableau I composés 7 et 17 *	1,2,6,7, 12-14, 18-21, 25,28, 35-37
A	DIMMOCK J R ET AL: "BIOACTIVITIES OF CHALCONES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 12, 1999, pages 1125-1149, XP000917367 ISSN: 0929-8673 le document en entier	1,2,6, 9-11,13, 14, 18-20, 25,27, 28,35-37

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 276 058 A (SATO TOSHIO ET AL) 4 janvier 1994 (1994-01-04) le document en entier ---	1-32, 36, 37
A	WO 00 23073 A (KOREA INST SCIENCE TECHNOLOGY) 27 avril 2000 (2000-04-27) page 1 page 4 page 11 -page 14 ---	1-32, 34-37
A	LEBEAU J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, XX, vol. 29, no. 9, 1 novembre 2000 (2000-11-01), pages 900-912, XP001149406 ISSN: 0891-5849 le document en entier ---	1-3, 9-11, 13, 14, 19, 20, 25, 28, 31, 32, 34-37
A	MUKHERJEE S ET AL: "SYNTHETIC AND BIOLOGICAL ACTIVITY EVALUATION STUDIES ON NOVEL 1,3-DIARYLPROPENONES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, no. 2, 2001, pages 337-345, XP001149402 ISSN: 0968-0896 le document en entier ---	1-3, 9-11, 13, 14, 19, 20, 27, 28, 31, 35-37
A	RAJAKUMAR D V ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHENYL STYRYL KETONES" FREE RADICAL RESEARCH,, YVERDON, CH, vol. 22, no. 4, 1995, pages 309-317, XP008014946 ISSN: 1071-5762 * le document en entier, plus particulièrement page 309 alinéas 1-3, page 310 Figure 1C et page 316 * ---	1, 2, 9-11, 19, 20, 24, 28, 31-37
A	ARTY I S ET AL: "Synthesis of benzylideneacetophenones and their inhibition of lipid peroxidation" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000 FRANCE, vol. 35, no. 4, 2000, pages 449-457, XP004330428 ISSN: 0223-5234 le document en entier ---	1-4, 9-11, 13, 14, 19, 20, 23-25, 28, 31

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 0128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>HALLIWELL B: "Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke?" ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA. SUPPLEMENTUM. DENMARK 1989, vol. 126, 1989, pages 23-33, XP008015255 ISSN: 0065-1427 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	33
A	<p>SOGAWA S ET AL: "3,4-DIHYDROXYCHALCONES AS POTENT 5-LIPOXYGENASE AND CYCLOOXYGENASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 24, 1993, pages 3904-3909, XP002951489 ISSN: 0022-2623 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2, 9-11,13, 14,19, 20,23, 28,32, 35,36
A	<p>NAKAMURA C ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF FLUORINATED CHALCONE DERIVATIVES" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 10, no. 3, mars 2002 (2002-03), pages 699-706, XP001149403 ISSN: 0968-0896 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2, 9-11,13, 14,19, 20,28, 32,35,36
A	<p>CALLISTE C-A ET AL: "CHALCONES: STRUCTURAL REQUIREMENTS FOR ANTIOXIDANT, ESTROGENIC AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITIES" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, vol. 21, no. 6A, 2001, pages 3949-3956, XP008014947 ISSN: 0250-7005 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2, 9-11, 35-37
A	<p>FURMAN C ET AL: "DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS PROTECT ENDOTHELIAL CELLS AGAINST OXIDIZED LDL-INDUCED CYTOTOXICITY" JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND MOLECULAR TOXICOLOGY, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 5, 2001, pages 270-278, XP008014948 ISSN: 1099-0461 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3,5, 9-11,13, 14,19, 20,25, 28,31, 32,34-37

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 0 128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>SOON SUNG LIM ET AL: "SYNTHESIS OF FLAVONOIDS AND THEIR EFFECTS ON ALDOSE REDUCTASE AND SORBITOL ACCUMULATION IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RAT TISSUES"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, vol. 53, no. 5, mai 2001 (2001-05), pages 653-668, XP008014945 ISSN: 0022-3573 le document en entier</p>	1,2,5, 9-11,13, 14, 19-25, 28,34,37
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 415 (C-1233), 4 août 1994 (1994-08-04) &amp; JP 06 122623 A (MINOFUAGEN SEIYAKU HONPO:GOUSHI), 6 mai 1994 (1994-05-06) abrégé</p>	1,2,4,9, 13,24, 28,35-37
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15 juin 1988 (1988-06-15) &amp; JP 63 010720 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 18 janvier 1988 (1988-01-18) abrégé -&amp; DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 110:88620 XP002236039 abrégé</p>	1,2, 9-11,13, 14,19, 20,28, 31,32,36
A	<p>HARAGUCHI H ET AL: "ANTIOXIDATIVE AND SUPEROXIDE SCAVENGING ACTIVITIES OF RETROCHALCONES IN GLYCYRRHIZA INFLATA" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, no. 3, mars 1998 (1998-03), pages 339-347, XP001149404 ISSN: 0968-0896 le document en entier</p>	1,2,9, 13,14, 19,20, 28,32, 34-37

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STTN            Database accession no. 105:126832            XP002236041            abrégé            &amp; OGANESYAN ET AL.: "Study of            structure-activity (SA) interrelations in            the flavonoid series. I. Synthesis of            chalcone derivatives and quantitative SA            analysis"            KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL,            vol. 20, no. 6, 1986, pages 696-702,</p>	<p>1-3,            9-11, 13,            14, 19,            20, 28, 34</p>
X	<p>WO 01 98291 A (HOONG LEE K ; NI LIMING            (US); MENG CHARLES Q (US); ATHEROGENICS            INC) 27 décembre 2001 (2001-12-27)</p> <p>page 1 -page 7, ligne 9            page 13 -page 43</p>	<p>1-6,            9-14, 16,            18-21,            23-30,            32, 34-37</p>
X	<p>DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)            16 février 1995 (1995-02-16)</p> <p>page 2, ligne 1 - ligne 54            page 3 lignes 3, 4, 13, 14            page 4 ligne 3 et Formules Ib1 et Ib2            page 8 composés 33-36            page 9 composé 58</p>	<p>1-4,            9-14, 16,            18-20,            23-28</p>
X	<p>US 3 558 612 A (ILAVSKY JANET E ET AL)            26 janvier 1971 (1971-01-26)</p> <p>colonne 1, ligne 16            colonne 1 lignes 40-49 et ligne 70            colonne 2 lignes 3, 6-8            colonne 4, ligne 1</p>	<p>1, 2, 4,            9-11, 13,            14,            18-20,            23, 24,            27, 28</p>
X	<p>EP 0 947 511 A (HOFFMANN LA ROCHE)            6 octobre 1999 (1999-10-06)</p> <p>page 3 -page 4            page 10; exemple 1            revendications 2, 3</p>	<p>1, 2, 4,            9-14, 16,            18-20,            23-29,            35-37</p>

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X  Y A	US 3 994 955 A (SPRENGER DECEASED WILLIAM K) 30 novembre 1976 (1976-11-30)  le document en entier	1,2,4,7, 9,13,14, 18-20, 23-29, 36,37 31 32,34,35
X	HSU K-K ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF SUBSTITUTED FLAVONIDS. (I)" TAIWAN KEXUE - FORMOSAN SCIENCE, TAIPEI, TW, vol. 27, no. 1/2, 1973, pages 23-26, XP002037232 ISSN: 0015-7791 le document en entier	1,2,5, 9-14,19, 20,23, 25,28
X	SZAJDA M ET AL: "New alkoxy carbonylalkyloxy chalcones and their alpha, beta-dibromo derivatives of potential antimicrobial activity." DIE PHARMAZIE. GERMANY, EAST MAR 1989, vol. 44, no. 3, mars 1989 (1989-03), pages 190-191, XP002271328 ISSN: 0031-7144 le document en entier, surtout page 190 colonne de gauche composés 1-6	1,2,7,9, 16, 18-20,28
A	STOLL R ET AL: "Chalcone derivatives antagonize interactions between the human oncoprotein MDM2 and p53" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, PA, US, vol. 40, no. 2, 16 janvier 2001 (2001-01-16), pages 336-344, XP002262903. ISSN: 0006-2960 page 337 chalcones A-C, surtout C; Figure 3; page 340 colonne de droite paragraphe 2.	1,2,9, 18-20, 23,28, 31,35-37
A	US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 juin 1996 (1996-06-04) le document en entier	1-37
E	FR 2 841 900 A (GENFIT S A) 9 janvier 2004 (2004-01-09) le document en entier	1-37

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/P 3/02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 86:55125 XP002271329</p> <p>abrégé &amp; SHI ET AL.: "Synthesis of ethyl flavone (or chalcone) oxyisobutyrate and its derivatives as antilipemic agents" TAIWAN YAOXUE ZAZHI, vol. 27, no. 1-2, 1975, pages 12-16,</p>	<p>1,2,4,5, 7,9, 12-14, 19,20, 23-25, 28,29, 36,37</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 69:26935 XP002271330</p> <p>abrégé &amp; PALANOWSKI ET AL.: "Synthesis of potential vasoactive compounds. I. phenylacrylophenone derivatives" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA (ENGLISH TRANSLATION), vol. 24, no. 6, 1967, pages 567-574, voir les termes et RNs indexés, ainsi que leurs structures reconstituées.</p>	<p>1,2,9, 12-14, 19,20, 25,28</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 91:20114 XP002271331</p> <p>abrégé &amp; JP 54 019947 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.) 15 février 1979 (1979-02-15)</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	<p>1,2, 9-14, 18-20, 27,28</p>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR/02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STN            Database accession no. 100:51185            XP002271332            abrégé            &amp; SAFAK ET AL.: "Chalcones. II. Synthesis            of some chalcone derivatives and their            antifungal activity against Candida            albicans"            FABAD FARMASOTIK BILIMLER DERGISI,            vol. 8, no. 2, 1983, pages 80-88,</p>	<p>1,2,7,9,            13,14,            18-20,            23-25,28</p>
Y A	<p>voir les termes et RNs indexés, ainsi que            leurs structures reconstituées.</p>	<p>31            29</p>
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STN            Database accession no. 120:77943            XP002271333            abrégé            &amp; JP 05 255655 A (KANEBO LTD)            5 octobre 1993 (1993-10-05)            voir les termes et RNs indexés, ainsi que            leurs structures reconstituées.</p>	<p>1-3,7,            9-14,19,            20,25,            27,28</p>
A	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STN            Database accession no. 111:7099            XP002271334            abrégé            &amp; SUN, JINQIN ET AL.: "Stuides on            flavonoids. VIII. Synthesis of            7-substituted flavones and            2',4-dihydroxy-3-methoxy -4'-substituted            chalcones"            GAODENG XUEXIAO HUAXUE XUEBAO,            vol. 9, no. 8, 1988, pages 853-855,</p>	<p>1,2,5,7,            9-14,19,            20,25,28</p>

-/--



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02128

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>           DATABASE CAPLUS 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            retrieved from STN            Database accession no. 111:173482            XP002271335            abrégé            &amp; SZAJDA ET AL.: "Carbon-13 NMR study of            o-, m- and p-(alkoxycarbonyl)alkoxy            chalcones and their alpha, beta-dibromo            derivatives"            MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY,            vol. 27, no. 4, 1989, pages 399-402,            -----         </p>	<p>           1,2,7,9,            16,            18-20,            28,31         </p>

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 8 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 8

Les revendications 1-30,32-37 présentes ont trait à une très grande variété de composés. En fait, les revendications contiennent tant d'options, de variables, de permutations possibles, de conditions et d'exclusions que le manque de clarté et de concision au sens de l'Article 6 PCT qui s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible. De plus un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires, concises, suffisamment décrites et fondées/supportées, c'est à dire exclusivement sur les composés de la revendication 31 (identiques à ceux décrits en pages 15-24) et sur les composés 1-42 pages 57-82.

Il est donc à noter qu'aucune recherche n'a par conséquent couvert les composés ayant des substituants alkylsulfonamides (rev. 8), ni : -(G1, facultatif)-(alkyl)-"groupe 2" (rev. 15), puisqu'aucun exemple ne les était.

En outre, la présente recherche a permis de retrouver certains documents également pertinents pour la partie de la demande déjà revendiquée dans la priorité FR0208570, du fait que la recherche précédente sur cette priorité a également été incomplète pour cause de manque de clarté et de concision.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR/02128

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4656305	A	07-04-1987	DE 3537207 A1 FR 2572070 A1 GB 2165841 A ,B IT 1185828 B JP 61100547 A US RE33109 E	30-04-1986 25-04-1986 23-04-1986 18-11-1987 19-05-1986 07-11-1989
FR 2383157	A	06-10-1978	GB 1566497 A AU 520288 B2 BE 864692 A1 DE 2810253 A1 ES 467961 A1 FR 2383157 A1 IT 1113112 B JP 1001456 B JP 1630820 C JP 53116356 A US 4190671 A ZA 7800952 A AU 3455278 A	30-04-1980 21-01-1982 03-07-1978 21-09-1978 01-09-1979 06-10-1978 20-01-1986 11-01-1989 26-12-1991 11-10-1978 26-02-1980 31-01-1979 04-10-1979
US 5276058	A	04-01-1994	EP 0629602 A1 DE 69313839 D1 DE 69313839 T2	21-12-1994 16-10-1997 19-02-1998
WO 0023073	A	27-04-2000	US 6133241 A WO 0023073 A1 CA 2346325 A1 EP 1123096 A1 JP 2003501343 T	17-10-2000 27-04-2000 27-04-2000 16-08-2001 14-01-2003
JP 06122623	A	06-05-1994	AUCUN	
JP 63010720	A	18-01-1988	AUCUN	
WO 0198291	A	27-12-2001	AU 6861001 A BR 0111889 A CA 2413878 A1 CN 1447804 T EP 1330448 A2 JP 2004501147 T WO 0198291 A2 US 6608101 B1	02-01-2002 24-06-2003 27-12-2001 08-10-2003 30-07-2003 15-01-2004 27-12-2001 19-08-2003
DE 4327365	A	16-02-1995	DE 4327365 A1 AU 7653394 A CA 2169187 A1 WO 9505358 A1 EP 0712388 A1 JP 9501670 T	16-02-1995 14-03-1995 23-02-1995 23-02-1995 22-05-1996 18-02-1997
US 3558612	A	26-01-1971	AUCUN	
EP 0947511	A	06-10-1999	EP 0947511 A1 AU 2250299 A BR 9901208 A CA 2267047 A1 CN 1232028 A	06-10-1999 14-10-1999 25-04-2000 30-09-1999 20-10-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR/02128

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0947511 A		EP 0947494 A1 HR 990093 A1 HU 9900804 A2 ID 22335 A JP 2000063340 A NO 991526 A NZ 334874 A PL 332273 A1 SG 81972 A1 TR 9900719 A2 ZA 9902407 A	06-10-1999 29-02-2000 29-11-1999 30-09-1999 29-02-2000 01-10-1999 25-08-2000 11-10-1999 24-07-2001 21-10-1999 30-09-1999
US 3994955 A	30-11-1976	AUCUN	
US 5523302 A	04-06-1996	US 5739163 A	14-04-1998
FR 2841900 A	09-01-2004	FR 2841900 A1 WO 2004005233 A1	09-01-2004 15-01-2004
JP 54019947 A	15-02-1979	JP 1350815 C JP 61015058 B	28-11-1986 22-04-1986
JP 5255655 A	05-10-1993	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**